

B8

**METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE****Publication number:** WO02055693**Publication date:** 2002-07-18**Inventor:** KREUTZER ROLAND (DE); LIMMER STEPHAN (DE); ROST SYLVIA (DE); HADWIGER PHILIPP (DE)**Applicant:** RIBOPHARMA AG (DE); KREUTZER ROLAND (DE); LIMMER STEPHAN (DE); ROST SYLVIA (DE); HADWIGER PHILIPP (DE)**Classification:**

**- international:** C12N15/09; A61K9/127; A61K31/7105; A61K31/7115; A61K31/7125; A61K47/34; A61K47/48; A61K48/00; A61P5/00; A61P9/00; A61P25/28; A61P31/12; A61P33/06; A61P35/00; A61P35/04; A61P37/02; A61P43/00; C07H21/02; C12N15/11; A61K38/00; C12N15/09; A61K9/127; A61K31/7105; A61K31/7115; A61K31/7125; A61K47/34; A61K47/48; A61K48/00; A61P5/00; A61P9/00; A61P25/00; A61P31/00; A61P33/00; A61P35/00; A61P37/00; A61P43/00; C07H21/00; C12N15/11; A61K38/00; (IPC1-7): C12N15/11

**- European:** C12N15/11B7**Application number:** WO2002EP00152 20020109**Priority number(s):** DE20011000586 20010109; DE20011055280 20011026; DE20011058411 20011129; DE20011060151 20011207**Also published as:**

WO02055693 (A3)  
EP1352061 (A3)  
EP1352061 (A2)  
US2004175703 (A1)  
EP1352061 (A0)

more &gt;&gt;

**Cited documents:**

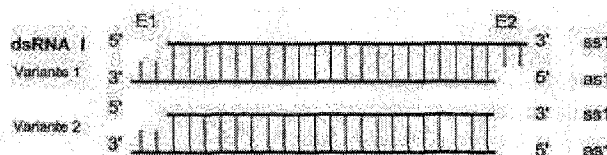
WO0044895  
WO9805770  
WO9932619  
WO0044914  
WO9401550

more &gt;&gt;

Report a data error here

**Abstract of WO02055693**

The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/055693 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C12N 15/11**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE  
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE  
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE  
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

**LIMMER, Stephan** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). **ROST, Sylvia** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). **HADWIGER, Philipp** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(74) **Anwalt: GASSNER, Wolfgang**; Nägelsbachstrasse 49a, 91052 Erlangen (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): RIBOPHARMA AG** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) **Erfinder; und**

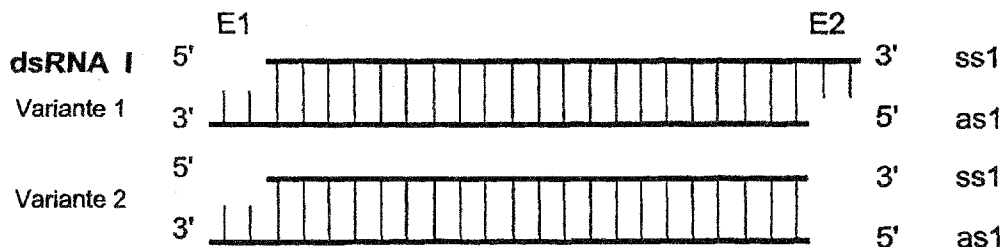
(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) **Abstract:** The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.



WO 02/055693 A2



**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WO 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar  
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere  
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und  
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der  
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der  
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher  
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matrize dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-



reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein  
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt  
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-  
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24  
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-  
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-  
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten.  
Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei  
Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem  
Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kap-  
sidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil,  
5 dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder  
prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.  
Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche  
Zelle sein.

10

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteil-  
hafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Kör-  
pergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Men-  
schen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen  
15 Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

20

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur  
Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral  
oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumo-  
ral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

25

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppel-  
strängigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expres-  
sion eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die  
dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander  
folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und  
wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Ab-  
schnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur  
komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die  
30 dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden  
gebildeten Überhang aufweist.

35

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur  
Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgese-  
hen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA  
I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur  
5 komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II  
10 wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

15 Fig. 1a, b        schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2            schematisch ein Zielgen,

20 Fig. 3            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),  
25

Fig. 5            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),  
30

Fig. 6            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),  
35

- Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25 Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

- Fig. 17            gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach  
Inkubation in humanem Serum und
- 5    Fig. 18            GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an  
Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19            GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an  
Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10   Fig. 20            GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an  
Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-  
Mäuse,
- 15   Fig. 21            Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im  
Plasma,
- Fig. 22            Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der  
Niere,
- 20   Fig. 23            Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im  
Herz,
- 25   Fig. 24            Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-  
87 MG Glioblastom-Zellen,
- Fig. 25a           Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in  
der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die  
Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30   Fig. 25b           Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wo-  
bei die Mittelwerte aus zwei Werten darge-  
stellt sind,
- 35   Fig. 26a           Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in  
der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die  
Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.

20

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

25

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

35



Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

#### I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

#### 15 Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

#### Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO<sub>2</sub>-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden  
10 alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von  $0,3 \times 10^5$  Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petri-  
15 schalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

#### Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikro-  
25 manipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit  
30 Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-  
35 Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1  $\mu$ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1  $\mu$ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere  
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet: gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um  
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde; nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

#### Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1  $\mu$ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur  
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden ermöglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der  
25 Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 $\mu$ M
1	<b>S1A/ S1B</b>	SQ148 SQ149	+
2	<b>S1A/ S4B</b>	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

**Tabelle 1:** Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

## II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

- 10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transien-  
ter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der  
Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestal-  
tung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs  
modulieren.

15

### Ausführungsbeispiel:

- Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhi-  
bition der Genexpression wurden transient transfizierte  
20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC  
(European collection of animal cell culture) Nr. 93061524)  
und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche  
Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161)  
verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP  
25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment  
in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 ent-  
hält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins  
(YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO<sub>2</sub>-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco`s modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham`s F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von  $1,0 \times 10^4$  Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

15

#### Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine Plus™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

#### Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methycarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methycarnoy fixiert. Nach dem Luftttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

30

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-

15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM



9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter  
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und  
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-  
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22  
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-  
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-  
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-  
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-  
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-  
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren  
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)  
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-  
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-  
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10  
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden  
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-  
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-  
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist  
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-  
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden  
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um  
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-  
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem  
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-  
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden  
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und  
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-  
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

### III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

30

### Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde *ex vivo* in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben  
10 bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH<sub>2</sub>O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den Ansätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen:  
15 Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti<sup>®</sup>-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis  
20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, pH 7,5, 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>) und 10 U DNase I (D7291,  
25 Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde ei-  
30 ne Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

- schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei  $12.000\times g$  für 30 min und  $4^{\circ}\text{C}$  pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min,  $12.000\times g$ ,  $4^{\circ}\text{C}$ ). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30  $\mu\text{l}$  RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethyldiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert.
- 10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50  $\mu\text{l}$  TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500  $\mu\text{l}$  10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei  $100^{\circ}\text{C}$  erhitzt, auf Eis abgekühlt und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15  $\mu\text{l}$  auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1B)

**Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum**

1. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1B)

**Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

**Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang S7 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 **Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. Sinnstrang K3 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 **Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum**

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M PKC1/2 (unbehandelt)

**Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang K2 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im  
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als  
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden  
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation  
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-  
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-  
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden  
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich  
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)  
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr  
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-  
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-  
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.

- 10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'-GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA-3' (B) 3'-UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA-5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2



PKC 1/2	SQ160	(A)	5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3'	2-22-0
	SQ161	(B)	3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	
S7/S12	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-0
	SQ162	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S7/S11	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-2
	SQ163	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S13	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-2
	SQ165	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S13/14	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-0
	SQ166	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S4	SQ167	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-2
	SQ159	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	
K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
K1B/ K2A	SQ154	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-0
	SQ157	(B)	3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
S1B/ S4A	SQ149	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-0
	SQ167	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

10

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

#### Versuchsprotokoll:

5

##### Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

##### Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-  
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-  
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-  
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten  
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h  
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15  
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-  
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-  
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-  
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-  
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-  
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-  
15 schen 5<sup>30</sup> und 7<sup>00</sup> sowie zwischen 17<sup>30</sup> und 19<sup>00</sup> Uhr) über 5 Tage  
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-  
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg  
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

- 20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro  
10 g Körpergewicht,
- Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-  
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten  
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-  
kleotidpaaren),
- Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-  
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit  
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem  
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),
- Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch  
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

5 Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)

10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

15

#### Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO<sub>2</sub>-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

20

25

30

#### Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe  
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.  
10

#### Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde  
15 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min  
20 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit  
25 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit  
30

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> mit einer Pro-  
10 tease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,  
15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Her-  
20 stellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekommer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke  
30 gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83  $\mu$ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630  $\mu$ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50  $\mu$ l 10% SDS, 50  $\mu$ l 10% Ammoniumpersulfat, 5  $\mu$ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 10 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3  $\mu$ l Plasma bzw. 25  $\mu$ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde 15 der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

#### Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm<sup>2</sup> für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein 20 Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). 25 Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT 30 inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschriffe erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in  
5 einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression  
10 nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D)  
15 und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg  
20 appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-  
25 Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtprotein-  
30 mengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden



beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF $\alpha$  (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

#### 25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reini-
- 10 gung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen
- 25 erfolgte im Brutschrank (CO<sub>2</sub>-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-
- 30 essetial Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von  $5 \times 10^5$  Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug  
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz  
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für  
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl  
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das  
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM  $\beta$ -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ ) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt und bei  $-80^\circ\text{C}$  für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei 14.000xg,  $4^\circ\text{C}$  (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200  $\mu\text{l}$  Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800  $\mu\text{l}$  1x Arbeitslösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

#### SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekommer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisaacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150  $\mu\text{l}$  10% SDS, 7,15 ml Aqua bidest., 150  $\mu\text{l}$  Ammoniumpersulfat (10%), 9  $\mu\text{l}$  TEMED (N,N,N',N'-Tetramethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630  $\mu\text{l}$  1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50  $\mu\text{l}$  10% SDS, 50  $\mu\text{l}$  10% Ammoniumpersulfat, 5  $\mu\text{l}$  TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreithol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad) verwendet.

#### Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm<sup>2</sup> für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

<b>ES-7</b>	SQ168	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3'	<b>2-19-2</b>
	SQ169	(B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	
<b>ES-8</b>	SQ170	(A) 5'- AAGUUAAAAUCCCCGUCGCUAU -3'	<b>2<sup>5</sup>-19-2<sup>5</sup></b>
	SQ171	(B) 3'- CAAUUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	
<b>ES2A/ ES5B</b>	SQ172	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3'	<b>0-22-2</b>
	SQ173	(B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	
<b>K2</b>	SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	<b>2-22-2</b>
	SQ158	(B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	

<b>K1A/ K2B</b>	SQ153 SQ158	(A) (B)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU	-3' -5'	0-22-2
---------------------	----------------	------------	------------------------------------------------------------	------------	--------

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw. ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1):

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von



dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei  
 5 beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4  
 10 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang,  
 15 wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

20

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq	SQ141	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3'	1320-1342
R1	SQ142	3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1335-1318
Seq	SQ143	5' - UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3'	2599-2621
R2	SQ152	3' -CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2621-2597
Seq	SQ144	5' - CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3'	3778-3799
R3	SQ145	3' -UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3799-3776
Seq	SQ146	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3'	1320-1341
R4	SQ147	3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'	2829-2808
K2B	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wieder-  
5 gegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à  $3,8 \times 10^5$  Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen,  
10 Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermennt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei  
15 Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-  
20 minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4  
25 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'-α<sup>32</sup>P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)<sub>5</sub>T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.

Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.

10

Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.

Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.

Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Maelhama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.  
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

5 Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,  
152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,  
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-  
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature  
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.  
15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-  
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-  
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor  
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-  
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,  
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,  
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):  
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors  
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected  
stage I-IIIA non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-  
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-  
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

- Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.
- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.
- Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.
- 10 Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.
- 15 Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.
- 20 Lämmler U (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.
- 25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.
- Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.
- 30 Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a  
5 mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of  
double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-  
10 15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W  
& Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth  
15 factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic  
20 stic and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-  
106.

25 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30 Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.



Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).  
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo  
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and  
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive  
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster  
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS  
Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,  
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):  
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-  
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid  
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-  
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20 Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-  
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.  
Annual review in Cell Biology 10: 251-337.

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thopmsen M & Poulsen HS  
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-  
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-  
als of Oncology* 8: 1197-1206.

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth  
30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-  
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.  
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage  
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101, 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-  
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige  
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,  
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten  
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang  
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)  
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des  
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als  
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-  
15 tidpaaren aufweist/en.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise  
überlappen oder aneinander grenzen.  
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,  
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese  
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von  
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-  
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus  
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-  
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen  
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt  
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-  
dien, exprimiert wird.

20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-  
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid  
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-  
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.  
10

29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-  
15 Gruppen gebildet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.  
20

31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
- 20 38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
- 25 39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.
- 30 40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.
41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,



wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen  
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das  
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert  
20 sind.
60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.  
25
61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische  
30 Verknüpfung erhöht wird.
62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die  
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die  
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

20 67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur  
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

30 69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die  
10 dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-  
20 Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kap-  
25 sidartigen Gebildes gewandt ist.

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

30

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20 94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.



[illegible]

gccctgaggg actggatggg ctgcccacg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560  
 gagacggagg tgatcatcat tgagggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620  
 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtgggct tgcagtcttc 1680  
 5 ttcttcagac gccatgggac cccagggcga ctgctctact gccagcggtc cctgctggac 1740  
 aaggtctga 1749

<210> 79  
 <211> 744  
 10 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF1  
 15 <310> XM003647

<400> 79  
 atggccgagg ccacgcctag cggcttgatc cgccagaagc ggaggcgcg ggagcagcac 60  
 20 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120  
 aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcatct tcggcctcaa gaagcgagg 180  
 ttggggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgacca gggtatattg caggcaaggc 240  
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300  
 totacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaag 360  
 acagggttgt atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420  
 25 cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaattct ctcattccatg 480  
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540  
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600  
 ttggaagtgt ccattgtacc agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660  
 cctgggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcacaacca 720  
 30 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80  
 <211> 468  
 35 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF2  
 40 <310> NM002006

<400> 80  
 atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcccc aggatggcgg cagcggcgcc 60  
 45 ttcccgcgcc gccacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120  
 ctgoccatcc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180  
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgctaac 240  
 cgttaccttg ctatgaagga agatggaaga ttactggctt ctaaatgtgt tacggatgag 300  
 tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata cttaccggtc aaggaaatac 360  
 accagtttgt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggatc caaaacagga 420  
 50 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81  
 <211> 756  
 55 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF23  
 60 <310> NM020638

<400> 81

[illegible]

807

lacagactca agttcgcctc tggataa

5  
 <210> 84  
 <211> 649  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <300>  
 <302> FGFR8  
 <310> NM006119  
 10  
 <400> 84  
 atgggcagcc ccgcctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgcttgtc acttgcttgtc cctcctgcctc 60  
 caagcccgagc taactgttca gtcctcaact aattttacaac agcatgttgag ggaagcagagc 120  
 ctggttgacgg atcagctcag ccgcctccctc atccggacct accaactcta cagcccgacac 180  
 agcggggaagc acgttgcaagt ccttgcccac aagcgcctcga agcgccttgtc agagggagcgc 240  
 gacccctcgc caagctctat cgttgagagc gacacacttg gaagcagagt tcagttccga 300  
 ggaagccgagc cgggcctcta catctcctag aacaagaggg ggaagcttgtc cgcacaagagc 360  
 aaaggccaag gcaaggactg cgtcctcagc gaggatttgtc tggagaaaca ctacaagcgc 420  
 ctgcagatgc ccaagtacga gggctgtgtac atgtgcctca ccgcacaagg ccggccccgc 480  
 aaggctcaca agacgcggca gcaaccagctt gcaggttccat tcatgtgaagc gctgcccgcg 540  
 ggccaacaca ccaaccgaga gaggcctgcgc ttcgagttcc tcaactaccc gcccttccagc 600  
 ccgagcctgc cgcgcagcca gaggacttgg gaggacttgg gcccgtagg 649

25  
 <210> 85  
 <211> 2466  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <300>  
 <302> FGFR2  
 <310> NM000141  
 35  
 <400> 85  
 atggtcagctt ggggtcgttc catctgcctg gtcgttgtca ccatggncaac cttgtccctg 60  
 gccggccctc ccttcagttt agttgagagt accacattag agccagagaa gccaccaac 120  
 aatatccaac tctctcaacc agaatgtgtac gttgcctgcgc cagggtgtgc aggtatgggtg 180  
 cgcctgcctgt tgaagatgc ccgccttgatc agtttgacct aggtatgggtg gcaacttggg 240  
 cccaacatga ggaactgtgc tatggggagc taacttgcaag taaggggcgc caagccttaga 300  
 gactccggcc tctatgcttg tactgcctag aggaactgtag acaagtgaac ttggtacttc 360  
 atggttgatg tcaagatgac catctcctcc ggaagattgat aggtatgacac cgtatgtgtcgc 420  
 gaagattttg tcagtgaaga cagttacaac aagagagcac catcacttggac caaccacagaa 480  
 gaagatggaaa agcgcctcca tgcgttgtcc tggcttgaaa accgttgaaag gttttaagcag 600  
 gccggggggg acccaatgac aaccatgctgc tgccttgacct gcggcccaac ctgtccaagt 640  
 taagatggaga cagtgtagta gtcctcctcc aacggccctc acgggtccat cctccaagcc 780  
 aatcacacgt aacacctgga tgttgttgag cgaatcgcctc accggccctc cctccaagcc 840  
 ggagctgcctc caaatgctcc ccaagtgtgc ggaaggagac tagagtttgtc cgtgcaaggtc 900  
 taaggtgcctc ccaagcccca ccatcagttgc atcaggcagc tggaaaagaa cggcagttaa 960  
 taaggggccc accggctgac gtcctcaagg gttctcaact ttgaggagcc taaacacca 990  
 gaccaaaagga ttgaggttct ctatatctcc aatgttaact ttgaggagcc tgggggaat 1020  
 accgtcttgg cgtgtaatlc tatgggata tcccttcaat ctgcatgtgt gaacagtctc 1080  
 ccagcgcctg gaagagaaa ggtatcaaca actaccctga gataccttga 1140  
 taactgcatac ggttctctct aatcgcctct atgtgtgtaa cagtctcatc gttgcctga 1200  
 aagaaacaga ccaagagccc agacttcaag agacrtccagc ctggtgccaac gctggaacaa 1260  
 cgtatccccc tgcggagaca ggtacaagtt tccgtctgaat ccaagctctc catgaaactc 1320  
 aacacccccc ttgttgaggtt aaacaacacg cctcctctca cggcagacac ccccatgtc 1380  
 gcaagggtct ccgagttatga acttccagag aacttccagag gaccccaaat 1440  
 ctgcaacttg gccagccccc ggcagaaagt ggcgtgagc 1500  
 gttggaaattg accaagacaa gattgttgaa 1560

gatgatgcca cagagaaga ccttcctgat cctgtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620  
atcgggaaac acaagaatc cattaatcct cttggagcct gcaacaagga tgggcctc 1680  
atcgggaaac acaagaatc cattaatcct cttggagcct gcaacaagga tgggcctc 1740  
atcgggaaac acaagaatc cattaatcct cttggagcct gcaacaagga tgggcctc 1800  
atcgggaaac acaagaatc cattaatcct cttggagcct gcaacaagga tgggcctc 1860  
atcgggaaac acaagaatc cattaatcct cttggagcct gcaacaagga tgggcctc 1920  
atcgggaaac acaagaatc cattaatcct cttggagcct gcaacaagga tgggcctc 1980  
atcgggaaac acaagaatc cattaatcct cttggagcct gcaacaagga tgggcctc 2040  
atcgggaaac acaagaatc cattaatcct cttggagcct gcaacaagga tgggcctc 2100  
atcgggaaac acaagaatc cattaatcct cttggagcct gcaacaagga tgggcctc 2160  
atcgggaaac acaagaatc cattaatcct cttggagcct gcaacaagga tgggcctc 2220  
atcgggaaac acaagaatc cattaatcct cttggagcct gcaacaagga tgggcctc 2280  
atcgggaaac acaagaatc cattaatcct cttggagcct gcaacaagga tgggcctc 2340  
atcgggaaac acaagaatc cattaatcct cttggagcct gcaacaagga tgggcctc 2400  
atcgggaaac acaagaatc cattaatcct cttggagcct gcaacaagga tgggcctc 2460  
acatga

5

10

15

<210> 86  
<211> 2421  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

25

<300>  
<302> FGFR3  
<310> NM000142

30

35

40

45

50

55

60

atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 60  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 120  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 180  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 240  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 300  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 360  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 420  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 480  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 540  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 600  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 660  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 720  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 780  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 840  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 900  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 960  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 1020  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 1080  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 1140  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 1200  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 1260  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 1320  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 1380  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 1440  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 1500  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 1560  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 1620  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 1680  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 1740  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 1800  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 1860  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 1920  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 1980  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 2040  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 2100  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 2160  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 2220  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 2280  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 2340  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 2400  
atggcgccgc ctcgcctgcg ctcgcctgcg gtagcagcgc gtagcagcgc gtagcagcgc 2460



5	<400> 88 atgaaggcgc tgaagccgcg tgaaggagag ggcgcgcgcg ctgaaggagcc gctgagcttg 120 ctggaagaca tgaaccactg ctactccgcg ctgagggagac tggtaaccgg agtcccgaga 180 ggcactcagc ttgagccaggt ggaaatcccta cagcgcgtca tccgaatacat tctcgaaactg 240 caggtagtcc tggccgagcc agccctgagc cccctgagc tccccaactc tggcaactga 360	<300> <302> ID3 <310> XM001539
10	acagcccgagc tcactccgga actgtcatac tccaagaca aaaggagctt ttggcaactga 360 caggttagtcc tggccgagcc agccctgagc cccctgagc tccccaactc tggcaactga 360 ggcactcagc ttgagccaggt ggaaatcccta cagcgcgtca tccgaatacat tctcgaaactg 240 caggtagtcc tggccgagcc agccctgagc cccctgagc tccccaactc tggcaactga 360	<210> 89 <211> 743 <212> DNA <213> Homo sapiens
15	<210> 89 <211> 743 <212> DNA <213> Homo sapiens	<300> <302> IGf2 <310> NM000612
20	<300> <302> IGf2 <310> NM000612	<400> 89 atgggaatcc caatggggaa gtcgagcttg gtcctctca cctctctggc cttcgctcg 60 tgcgcatctg ctgcttaacc cccaagttag accctgtgcg gcggggagct ggtggacaac 120 ctccaagttcg tctgtggggc ccgggccttc tgaatccga gctgtgaccc ggccctcctg 180 cgtcgcagcc gttgcatacgt tgaaggagttc tgttccgca gctgtgaccc ggccctcctg 240 cttcgggaca acctcccgag ataaccccgct ggcaagttct tccaatatga caccctggag 360 cagtcctcagc agcgctcagc caggggcctcg tgcgtgcacc gtcacccgtcc cctgattgct 480 gtgctcggca aggagctcga ggcgttcagg gaggccaac gtcacccgtcc cctgattgct 480 ctaacccaacc aagaaaccgc caagcccccag agatggccag caatccggag 540 tgaagcaaac tgcgcgaagt ctgcagccag tgcagagctc cctccctgagcc cctccctgagcc 600 acggacgttt ccatcaggtt ccatcccgaa aatctctcgg ttccacgtcc cctggggct 660 tctcctgaac cagtccccgct ggcgcgcctc ccgaaacag gctactctcc tggcccccct 720 ccatccgggc agc
25	atgggaatcc caatggggaa gtcgagcttg gtcctctca cctctctggc cttcgctcg 60 tgcgcatctg ctgcttaacc cccaagttag accctgtgcg gcggggagct ggtggacaac 120 ctccaagttcg tctgtggggc ccgggccttc tgaatccga gctgtgaccc ggccctcctg 180 cgtcgcagcc gttgcatacgt tgaaggagttc tgttccgca gctgtgaccc ggccctcctg 240 cttcgggaca acctcccgag ataaccccgct ggcaagttct tccaatatga caccctggag 360 cagtcctcagc agcgctcagc caggggcctcg tgcgtgcacc gtcacccgtcc cctgattgct 480 gtgctcggca aggagctcga ggcgttcagg gaggccaac gtcacccgtcc cctgattgct 480 ctaacccaacc aagaaaccgc caagcccccag agatggccag caatccggag 540 tgaagcaaac tgcgcgaagt ctgcagccag tgcagagctc cctccctgagcc cctccctgagcc 600 acggacgttt ccatcaggtt ccatcccgaa aatctctcgg ttccacgtcc cctggggct 660 tctcctgaac cagtccccgct ggcgcgcctc ccgaaacag gctactctcc tggcccccct 720 ccatccgggc agc	<210> 90 <211> 7476 <212> DNA <213> Homo sapiens
30	atgggaatcc caatggggaa gtcgagcttg gtcctctca cctctctggc cttcgctcg 60 tgcgcatctg ctgcttaacc cccaagttag accctgtgcg gcggggagct ggtggacaac 120 ctccaagttcg tctgtggggc ccgggccttc tgaatccga gctgtgaccc ggccctcctg 180 cgtcgcagcc gttgcatacgt tgaaggagttc tgttccgca gctgtgaccc ggccctcctg 240 cttcgggaca acctcccgag ataaccccgct ggcaagttct tccaatatga caccctggag 360 cagtcctcagc agcgctcagc caggggcctcg tgcgtgcacc gtcacccgtcc cctgattgct 480 gtgctcggca aggagctcga ggcgttcagg gaggccaac gtcacccgtcc cctgattgct 480 ctaacccaacc aagaaaccgc caagcccccag agatggccag caatccggag 540 tgaagcaaac tgcgcgaagt ctgcagccag tgcagagctc cctccctgagcc cctccctgagcc 600 acggacgttt ccatcaggtt ccatcccgaa aatctctcgg ttccacgtcc cctggggct 660 tctcctgaac cagtccccgct ggcgcgcctc ccgaaacag gctactctcc tggcccccct 720 ccatccgggc agc	<210> 90 <211> 7476 <212> DNA <213> Homo sapiens
35	ccatccgggc agtccccgct ggcgcgcctc ccgaaacag gctactctcc tggcccccct 743 tctcctgaac cagtccccgct ggcgcgcctc ccgaaacag gctactctcc tggcccccct 720 acggacgttt ccatcaggtt ccatcccgaa aatctctcgg ttccacgtcc cctggggct 660 tgaagcaaac tgcgcgaagt ctgcagccag tgcagagctc cctccctgagcc cctccctgagcc 600 ctaacccaacc aagaaaccgc caagcccccag agatggccag caatccggag 540 gtgctcggca aggagctcga ggcgttcagg gaggccaac gtcacccgtcc cctgattgct 480 cagtcctcagc agcgctcagc caggggcctcg tgcgtgcacc gtcacccgtcc cctgattgct 480 cttcgggaca acctcccgag ataaccccgct ggcaagttct tccaatatga caccctggag 360 cagtcctcagc agcgctcagc caggggcctcg tgcgtgcacc gtcacccgtcc cctgattgct 480 gtgctcggca aggagctcga ggcgttcagg gaggccaac gtcacccgtcc cctgattgct 480 ctaacccaacc aagaaaccgc caagcccccag agatggccag caatccggag 540 tgaagcaaac tgcgcgaagt ctgcagccag tgcagagctc cctccctgagcc cctccctgagcc 600 acggacgttt ccatcaggtt ccatcccgaa aatctctcgg ttccacgtcc cctggggct 660 tctcctgaac cagtccccgct ggcgcgcctc ccgaaacag gctactctcc tggcccccct 720 ccatccgggc agc	
40	<210> 90 <211> 7476 <212> DNA <213> Homo sapiens	<300> <302> IGf2R <310> NM000876
45	<300> <302> IGf2R <310> NM000876	<400> 90
50	atgggggcgc cgcgcgcgcg cgcgcgcgcg gaggcccccac ctggggcccg cgcgcgcgcg 60 cgctcctcgc tccgtctgca gctgtcgcctg ctccggtgcg aagctgttga taaccaaat 180 caagccgcgc ataaatccaa catcctgtgg agtgttgata ttgtccagtg cgggccaata 240 agtgctgttt gtatgcagca ctggaagaca cgcactatcc atccagtggg tgaactcctgt 300 ttgaagaagt caaccagatc gacgcagcat ttccactggaa cagtgaagctg tgaaccaaga 360 ggcacaatat cagaagttca gacgcagcat gacctcctgt gttgggaaac cctgggaact 420 cctgcaattg taactgcac agaatgtgtg agtggaggag cactggaggac cactggcagcc 480 tgcagaagag tgaattgtgt gctattgtgt gttgtgatat ttgtgtgatg tcaacagccct 840	<210> 90 <211> 7476 <212> DNA <213> Homo sapiens
55	ggcacaatat cagaagttca gacgcagcat gacctcctgt gttgggaaac cctgggaact 420 cctgcaattg taactgcac agaatgtgtg agtggaggag cactggaggac cactggcagcc 480 tgcagaagag tgaattgtgt gctattgtgt gttgtgatat ttgtgtgatg tcaacagccct 840 ggcacaatat cagaagttca gacgcagcat gacctcctgt gttgggaaac cctgggaact 420 cctgcaattg taactgcac agaatgtgtg agtggaggag cactggaggac cactggcagcc 480 tgcagaagag tgaattgtgt gctattgtgt gttgtgatat ttgtgtgatg tcaacagccct 840	<210> 90 <211> 7476 <212> DNA <213> Homo sapiens
60	ggcacaatat cagaagttca gacgcagcat gacctcctgt gttgggaaac cctgggaact 420 cctgcaattg taactgcac agaatgtgtg agtggaggag cactggaggac cactggcagcc 480 tgcagaagag tgaattgtgt gctattgtgt gttgtgatat ttgtgtgatg tcaacagccct 840	<210> 90 <211> 7476 <212> DNA <213> Homo sapiens

60	gaggtgacta	ttacattgt	ttgcccgtc	gagcggagag	agggcaccat	ttcccaactc	900
	acaagctaaat	ccaactgccc	ctabtgaaat	gagtgagat	ctggacaaga	960	
	gattaccctg	aaagttaaac	ttgtctctg	agcgtgagc	ctccatagac	1080	
5	ttttatttga	atgtctgtg	agaaactgaa	atacagttct	gtaatataaaa	acaagctgca	1140
	gtttgccaag	tgaataacct	cgataccctc	caagtccaag	cagcagggag	ataccaaca	1200
	caagaccctc	gatatccggt	ttcagcggat	aaacttgagt	gcaataaaa	cgcaggtaac	1320
10	gatgggaaag	gaaactccgt	attcaacagg	gaggttgact	gcaactta	cctcacatgg	1380
	gaacaggga	acgcccgtg	taaggagga	ggagaccctc	tcctgcggtg	caacggaggg	1440
	aaagacggct	atgacctgtc	cgacatggc	aaacagagca	gaattgggaa	taattgtcac	1560
	gctgtggatg	gcagtccagc	ggaaacagag	aaagaagcat	ttttcattaa	tatttgtcac	1620
	agagtgtcgc	aggaaggcca	ggcaccagg	tgtaaccagg	acgcggcgat	gtgtgcagtg	1680
15	gattaaaaag	gaagtataaa	ttctgttctc	ttatttctc	ctccatgaa	agagaaagg	1740
	aaacttcaac	ttcttatctc	agatgtgtgt	gattgtgtgc	atggcaagaa	aattaaaact	1800
	aatatcacac	ttgtatbgca	gccaggtgat	ctggaagtg	caacagtggt	gagaaacttc	1860
	ggggagggcg	gttgtcttta	tgagttttga	tgcccgcaag	ctgcccgtct	ttttgactta	1920
20	ttcaactctc	caagaataaa	tggtgcccct	aaagttagag	caagaagtga	tgacctttat	1980
	atbaatgtgt	gttgcccggg	gtctgtgagg	ccctgttcag	cagaaactcag	agccctgcag	2040
	gttgcaaaaa	gtgatgagaa	gacttggaac	ttgggtctga	gttaaltgcga	gcttcatat	2100
	tatgatggga	tgatccaa	gaaactacag	ggcggcaaac	cctatacaac	tgaagaacac	2160
25	acaacggag	ctaacgtctc	caacttctc	tgtagatcga	acgcggaggt	gggtctccct	2220
	gaatacagga	acgtgataa	ctccaccata	aaactccggt	ggtacaaccag	ctatgctcgc	2280
	ccgaggaag	acgtggaag	gtaagtgaac	ggtatgcgca	gtacgaactc	gtacgaactc	2340
	ttcaagtctg	caaaatctga	agttggccct	ggaggaac	ggtatgcgat	ggacaacata	2400
	gggggaacag	ttcagttgag	gaaatactac	atbaacgtgt	gttcggccct	gtaataccag	2460
30	gaacagccga	gcccctctc	ggaataccgt	aatgggtcgg	ccctgcacac	caagcgaatg	2520
	ttcaactgag	ttgtttccat	cagttaactg	ggaatggaac	agaaocggcc	ggtgttgtag	2580
	gaacagccga	gcccctctc	ggaataccgt	aatgggtcgg	ccctgcacac	caagcgaatg	2640
	agacacacac	catataccac	gtaggtacc	gtaggtacc	gtaggtacc	gtaggtacc	2700
	caacccatct	ttctctcaac	ctggtcagtt	gtgtcagtt	ttccgtgga	caacagaggt	2760
	gcccgtccca	ttcctctca	ctggtcagtt	gtgtcagtt	ttccgtgga	caacagaggt	2820
35	agttggaat	ttgtttatct	taactccgct	aaacagttct	aaaggtatga	cgctctctgg	2880
	attgggaaga	tttttatgt	taattgtctg	ggcaacatgc	ctgtctgtgg	gaaactccgt	2940
	ggaaacacgt	ctctgtgctg	tgaggtcaga	aaccaacatg	aaagagctca	gaaattggag	3000
	ccagtcgga	gcccctctc	tgaaataaag	ctcaacgtgt	cccaagaggg	ctcaatccag	3060
	gtttgcaatg	atgagccctc	gttagcccaa	ggtatgcgct	atgcctttat	cgctccgtct	3120
40	gtttgcaatg	atgagccctc	gttagcccaa	ggtatgcgct	atgcctttat	cgctccgtct	3180
	ggggaagggg	ttccgaacac	ttacttttga	tttgaaacac	cggttgccgt	tgtrccctct	3240
	ccaagtgtgac	ggcaagtcc	cgaaactgag	acgaacctga	ttggccctga	tgtrccctga	3300
	acaagtcagga	aaacttgga	ggcctgtgac	acactgtctg	atgggagaa	gagagacttc	3360
	taatttgagcg	tttgcaatcc	atbctcttca	gcccagtgga	gcccagtgga	gcccagtgga	3420
45	ttcttgagcg	tttgcaatcc	atbctcttca	gcccagtgga	gcccagtgga	gcccagtgga	3480
	ttcttgagcg	tttgcaatcc	atbctcttca	gcccagtgga	gcccagtgga	gcccagtgga	3540
	ggcgcagtg	atgagctctt	gagcatctat	ggttggaacag	ttgggaaacag	ttgggaaacag	3600
	ccgtctctca	ccgggtctac	gctcagatct	tggaagacgt	ttccgttgct	ttccgttgct	3660
	agagtggaag	gggacaacat	tgagttgaga	gaaactgagc	gtatgaaact	gtatgaaact	3720
50	aaagccctct	ggcctcaacg	caacatctgt	agcgtctggt	acaaagtctc	ggtrgtctcc	3780
	gtctgtggga	agctttctcc	agaaagctgt	tttcaaggtc	ggtrgtctcc	ggtrgtctcc	3840
	ttcatctcag	aaagagcgga	accgcaaggt	tttcaaggtc	ggtrgtctcc	ggtrgtctcc	3900
	aaagctaaat	atgaataatg	cttggttaaa	atgaataatg	ccgttgccat	ccgttgccat	3960
	aaaggtttat	agcgtctcc	ttctaatctc	ttctaatctc	ccagtgccac	ccagtgccac	4020
55	gtatctctaa	aggaagactc	agatgtctcc	ttactgtttg	agttgttgaa	ggcgttgaa	4080
	ttgcccactt	ttgatctgac	tgaaatgtca	ttcaaaagt	ggcgttgaa	ggcgttgaa	4140
	ctctctgtcc	ttgtcaaggt	cagtgcacac	ttcaactgg	ggggtgga	ggggtgga	4200
	gagacacac	ttcatcaat	ctgcaagtct	aggtctggcc	ttgagctgt	ttgagctgt	4260
	ccctccagag	ccgcccagct	atgtctccag	ccgttgaa	ccgttgaa	ccgttgaa	4320
	aggggacgg	ctcagtgga	agatgtgga	aaatccctga	ttggtcagaa	ttggtcagaa	4380
60	ttgtccagaa	ggatctcggg	aaagtctcga	aaagtctcga	aaagtctcga	aaagtctcga	4440
	gtgaaactcc	ggcccatgtt	gttggaggtc	gttggaggtc	gttggaggtc	gttggaggtc	4500
	cccaacagca	caagccctgt	catgaagagc	aaagagcatg	atgaactgtc	gggtcaacca	4560



60	<210> 91 <211> 4104 <212> DNA <213> Homo sapiens <300> <302> IGFLR <310> NM000875 <400> 91 atgaagctctg gctccggagg agggccccg acctcgctgt gggggctcct gttctctccc 60
55	
50	
45	
40	
35	
30	
25	
20	
15	
10	
5	
4620	atcacagct gacacactgtt tgcctctagc tccctaaagt gcaaggcggg
4680	aaactggcct aaactggcct gggagaaatga gggagaaatga gggagaaatga
4740	caacaaggag atggtgtcccc ctgtgtcccc ctgtgtcccc ctgtgtcccc
4800	ggccggggca ggcggcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
4860	cttctctctg gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
4920	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
4980	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
5040	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
5100	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
5160	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
5220	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
5280	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
5340	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
5400	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
5460	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
5520	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
5580	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
5640	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
5700	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
5760	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
5820	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
5880	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
5940	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
6000	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
6060	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
6120	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
6180	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
6240	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
6300	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
6360	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
6420	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
6480	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
6540	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
6600	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
6660	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
6720	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
6780	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
6840	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
6900	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
6960	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
7020	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
7080	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
7140	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
7200	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
7260	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
7320	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
7380	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
7440	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga
7476	aaagcctctt gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga gcaagcctga

[illegible]

5	gagatcatca gacagatcaa agaggagatg gagccttgct tccgggaggt ctccctctac 3840 tacagcgaggt agaacaaagt gcccgagcgg gagggagctgg acctggagcc agagaaacatg 3900 gagagcgctcc cccctggagccc ctccggcctcc tccctccccc tggctccctccg cggcagctcc 4020 tcaggagaca aggccgagaa cggcccccggc cctgggggtgc tggctccctccg cggcagctcc 4080 gacgagagac agccttacgc ccaatgaaac ggggggccgca agaaacgagcg ggccttgccg 4104 ctggcccgagt ctccgacctg ctga	
10	<210> 92 <211> 726 <212> DNA <213> Homo sapiens	
15	<300> <302> PDGFB <310> NM002608	
20	atgaatcgct gctggcgct ctccctgtct cctctgtct cctctgtct acctgcgtc ggtcagcgcc 60 gagggggagcc ccatcccgga gagagcttat gagatgtcga gtgaaccatc gatccgctcc 120 tttgatgatc tccaacgccc gctggcagcga gaccccgggag aggaagatgg ggcggagttg 180 gacctgaaca tgaaccgctc ccactctgga ggcgagctgg agagcttggt tccgtggagag 240 aggagcctgg gttccctgac catctgctgag ccggcccatga tccgcccagtg caagacgccc 300 accggatctc accggatctc atagagctcc ccaacgcccga cctccctggtg 360 tgccggcccca ccaagtgca gctcggaact gtcaggtgga gaaagatcga gatgtgccc 420 aaagaagccaa tcccttaaga ggcccaagggt accgctggag aaacccctggc atgccaagtgt 540 gagacagtggt cagctgcagc gctgtgagcc cgaagcccgg gggttccca ggagcagcga 600 gccaaaacgc cccaactcg ggtgacctt cggagcggtgc gagtccgccc gcccgccaa 660 ggcaagcacc ggaatitcaa gcaacgcat gacaaagacgg cactgaaagg gaccttgga 720 gcttag	30
25	<400> 92	726
30	<210> 93 <211> 1512 <212> DNA <213> Homo sapiens	
40	<300> <302> TGFbeta1 <310> NM004612	
45	atggagcgcg cgtcgcctgc tccgcgctcc gctcccgggg gcgacggcgt taccagtggt ggcgagcgcg 60 gctggcgcgcg cggcgcgcg gcttcgtctc gcttctgtcc tgcacagag 120 tgtaaaaaag acaattttac ttgttgtgaca gatgggctct gcttctgtcc tgcacagag 180 aocacagaca aagttatata caacagcctg tglatatagct aaatttgactt aattccctcga 240 gataggccgt ttgtatgtgc accctctca aaaaactgggt ctgtgactac aacatatatgc 300 tgcaatcaggt accattgcaa taaatataga agctgtcatt gctggagccag tggctctcgt ctgcatctca 420 cttggtctccg tggaaactggc agctgtcatt gctggagccag tggctctcgt ctgcatctca 480 ctcatgttga ttgctctat ctggcccaac cgcactgtca ttccaactcg agtggccaat 540 gaaagagacc ctccattaga tccgcccctt atttcagagg gtaactagtt gaaagactta 600 atttatgata tgaacaagtc aggtctctgc tcaaggtttac catgtcctgt tcaagagaca 660 attggcagaga ctatctgtgt acaagaaaagc attggttctgg agaaagtctg 720 agaggaaaagt ggcggggagga agaatgtct gttaaagatat tctccctcag agaaagaaagt 780 tggtgttccc gttgagcgaga gatttatcaa actgttaagt taagtcatga aaaacatctg 840 ggattttatg caggagcaaa taaaghaacaa ttgaacttgg a ctcaagctctg gttggtgtca 840 gattatcatg agcattgata ccttttgat tacttaaca gatacaagtt tactgttggaa 900 ggaaatgata aacttgctct gttccaagcg agcgtctctg ccaatcttca catggagatt 960 gttggtbaacc aaggaagacc agccatctgt catbagagatt tggcaatccaa gaaatctctg 1020 gttaagaaag atggaaactg ctgtatctga gacttaggac tggcaagttaa acatgattca 1080 gccacagata ccattgatat gaaacaaaaa gaaacaaaaa gtaacatggcc 1140	60

	cctgaagttc	tcgatgattc	cataaatatg	aaacattttg	aatccttcaa	acgtgctgac	1200
	atctatgcaa	tgggcttagt	attctgggaa	attgctcgac	gatgttccat	tgggtggaatt	1260
	catgaagatt	accaactgcc	ttattatgat	cttgtagcct	ctgacccatc	agttgaagaa	1320
	atgagaaaag	ttgtttgtga	acagaagtta	aggccaaata	tcccaaacag	atggcagagc	1380
5	tgtgaagcct	tgagagtaat	ggctaaaatt	atgagagaat	gttggtatgc	caatggagca	1440
	gctaggctta	cagcattgcy	gattaagaaa	acattatcgc	aactcagtc	acaggaaggc	1500
	atcaaaatgt	aa					1512
10	<210> 94						
	<211> 4044						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> Flk1						
	<310> AF035121						
	<400> 94						
20	atgcagagca	agggtgctgt	ggccgtcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggcccgc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
25	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
30	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgtttagagg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcgg	ttcactggaa	ttgaactatc	tggtggagaa	720
	aagcttgtct	taaatgttac	agcaagaact	gactaaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccott	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagaact	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatggtgt	aaccggaggt	900
35	gaccaaggat	tgtacacctg	tgacagcatc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttggt	gcttttggaa	gtggcatgga	atctctgggt	1020
	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttgggtt	cccccccca	1080
	gaaataaaat	ggtataaaaa	tggaaataccc	cttgagtcga	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	ggattatgga	agtgagtgaa	agagacacag	gaaattacac	tgctatccct	1200
40	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	cccagatttg	gtgagaaatc	tctaattctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
	caaacgctga	catgtacggt	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctgggtattg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgac	aaacccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccaggagg	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
45	aaaaatcaat	ttgctcta	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tggtatccaa	1560
	gctggcaaat	tgtagccttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
	agggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttggccaca	1800
50	cctgtttgca	agaacttgga	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatggt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatact	tgaggacca	aggagactat	1920
	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
55	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtggc	acggcggtga	ttgccatggt	cttctggcta	2340
	cttcttgtgc	tcattcctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
60	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctccatttgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
	ggccgtgggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580

5 acttgcagga cagtagcagt caaaatgttg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640  
 gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattgggt accatctcaa tgtgggtcaac 2700  
 cttctaggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760  
 tttggaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820  
 aaagggggcac gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880  
 cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940  
 aagtcctca gtgatgtaga agaagaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttctctg 3000  
 accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060  
 10 tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttatac ggagaagaac 3120  
 gtgggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cgggatattt ataaagatcc agattatgtc 3180  
 agaaaaggag atgctcgctt ccctttgaaa tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240  
 gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttgggtgtt tgctgtggga aatattttcc 3300  
 ttagggtgctt ctccatatcc tggggtaaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360  
 gaaggaaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420  
 15 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagtgggt ggaacatttg 3480  
 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaaag actacattgt tcttcogata 3540  
 tcagagaactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600  
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaatttcatt atgacaacac agcaggaatc 3660  
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720  
 20 gatatccctg tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780  
 ggtatgggtt ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840  
 tcttttgggtg gaatgggtgc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggtctcaaac 3900  
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960  
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020  
 25 cagattctcc agcctgactc gggg 4044

&lt;210&gt; 95

&lt;211&gt; 4017

30 &lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; Flt1

35 &lt;310&gt; AF063657

&lt;400&gt; 95

40 atggtcagct actgggacac cgggggtcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60  
 acaggatcta gttcagggtc aaaattaaaa gatcctgaac tgagttttaa aggcaccacg 120  
 cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaaag agcccataaa 180  
 tgggtctttgc ctgaaatggt gagtaaggaa agcgaaaggc tgagcataac taaatctgcc 240  
 tgtggaagaa atggcaaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300  
 cacactggct tctacagctg caaatatcta gctgtacctt cttcaaagaa gaaggaaaca 360  
 45 gaatctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420  
 gaaatccccg aaattatata catgactgaa ggaaggagc tcgtcattcc ctgcccgggt 480  
 acgtcaccta acatcactgt tactttaaaa aagtttccac ttgacacttt gatccctgat 540  
 ggaaaacgca taatctggga cagtagaaag ggcttcatca tatcaaagc aacgtacaaa 600  
 gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660  
 50 ctccacacac gacaaaccaa tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgccagtc 720  
 aaattactta gaggccatac tcttgtcctc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780  
 agagttcaaa tgacctggag ttacctgat gaaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840  
 cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900  
 atgcagaaca aagacaaagg actttatact tgtcgtgtaa ggagtggacc atcatcaaaa 960  
 55 tctgttaaca cctcagtgca tatatatgat aaagcattca tctactgtgaa acatcgaaaa 1020  
 cagcaggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cggctcttacc ggctctctat gaaagtgaag 1080  
 gcatttccct cgcgggaagt tgtatgggta aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140  
 gctcgctatt tgaactcgtg ctactcgtta attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200  
 gggaaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcacaaatg tgtttaaaaa cctcactgcc 1260  
 actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagac 1320  
 60 ccggtctctc acccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggatatccct 1380  
 caacctacaa tcaagtgggt ctggcaccoc tgtaaccata atcattccga agcaagggtg 1440  
 gacttttgtt ccaataatga agagtccctt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

[illegible]

[illegible]

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; KDR

5 &lt;310&gt; AF063658

&lt;400&gt; 97

	atggagagca	aggtgctgct	ggccgtcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggccgcc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtg	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgt	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gataccacaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcog	tctcatggaa	ttgaactatc	tggtggagaa	720
20	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gacataaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccggaggt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttggt	gcttttgtaa	gtggcatgga	atctctggtg	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaate	cctgcgaagt	accttggtta	cccaccccca	1080
	gaaataaaat	ggtataaaaa	tggaaatccc	cttgagttcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgctatcctt	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctgggtgt	gtatgtccca	1260
	cccagatttg	gtgagaaatc	tctaactctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggt	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctggtatttg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgac	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccagggag	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaataaat	ttgctcta	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggaataatg	tgctcagctt	gtacaaatgt	gaagcggtea	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
35	agggtgatct	ccttcacagt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	ccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
	cctgtttgca	agaacttgga	tactccttgg	aaattgaatg	ccaccatggt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcactct	tgcaggacca	aggagactat	1920
40	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagacacag	aaaagacatt	gcgtggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	ccctccaca	gatcatgtgg	2100
	tttaagata	atgagacctt	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gaogaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagttagc	acggcgggtga	ttgccatggt	cttctggcta	2340
	cttcttgtoa	tcatoctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccatggg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggccgtggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgcagga	cagtagcagt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gatcctcatt	catattggtc	accatctcaa	tgtggtcaac	2700
	cttctaggtg	cctgtacca	gccaggaggg	ccactcatgg	tgatttggtga	attctgcaaa	2760
	tttggaaaacc	tgtccactta	ctgaggagc	aaagagaaatg	aatttgctcc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtccctca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttctctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctgggc	gcacgaaata	tctcttatac	ggagaagaac	3120
60	gtggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	cgggatatatt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgcc	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctggtct	tttgggtgtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300



```

5      ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aatttttgtag gcgattgaaa 3360
      gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
      gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggg ggaacatttg 3480
      ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
      tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
      tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
      agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
      gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
      ggtatgggtc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
10     tcttttggtg gaatgggtgc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
      cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
      agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaacccg tagcacagcc 4020
      cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

15     <210> 98
      <211> 1410
      <212> DNA
      <213> Homo sapiens

20     <300>
      <302> MMP1
      <310> M13509

25     <400> 98
      atgcacagct ttctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtggtgtc tcacagcttc 60
      ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120
      tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggccagtg 180
      gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
30     gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgcctgatgt ggctcagttt 300
      gtctcactg agggaaaccc tcgctgggag caaacacatc tgaggtaacag gattgaaaat 360
      tacacgccag atttgccaaag agcagatgtg gacctgcca ttgagaaagc cttccaactc 420
      tggagtaaat tcacacctct gacattcacc aaggtctctg aggtcaagc agacatcatg 480
      atactctttt tcaggggaga tcactcgggac aactctctt ttgatggacc tggaggaaat 540
35     cttgctcatg cttttcaacc aggcccaggt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
      gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgccgc tcatgaactc 660
      ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720
      accttcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatata 780
      ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccatc ggcccacaaa ccccaaaagc gtgtgacagt 840
40     aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
      ttctacatgc gcacaaatcc cttctacccg gaagttgagc tcaatttcat ttctgttttc 960
      tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020
      cgggtttttc aagggaataa gtactgggct gttcagggac agaatgtgct acacgggatac 1080
      cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcatat cgatgctgct 1140
45     ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggagggtat 1200
      gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
      ggaattggcc acaaagttga tgcagttttc atgaaagatg gatTTTTTta tttctttcat 1320
      ggaacaagac aatacaaatt tgatcctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
      aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga 1410

50     <210> 99
      <211> 1743
      <212> DNA
55     <213> Homo sapiens

      <300>
      <302> MMP10
      <310> XM006269

60     <400> 99
      aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcattc cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

```

```

5   agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120
    tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180
    aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaaggaatg cagaagttcc ttgggttgga 240
    ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggagt 300
10  tcttgacgtt ggtcacttca gctcctttcc tggcatgccg aagtggagga aaacccacct 360
    tacatacagg attgtgaatt atacaccaga tttgccaaga gatgctgttg attctgccat 420
    tgagaaagct ctgaaagtct ggggaagggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480
    aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540
    tgatggccca ggacacagtt tggctcatgc ctaccacact ggacctgggc tttatggaga 600
15  tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660
    cgttgctgct catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca acactgaagc 720
    tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctogcc cagttccgcc tttcgcaaga 780
    tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccc gcctctactg aggaacccct 840
    ggtgcccaca aaatctgttc cttcgggatc tgagatgcca gccaaagtgtg atcctgcttt 900
20  gtccctcgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttctttaaa acagatatatt 960
    ttggcgaaaga tccactgga acctgaacc tgaatttcoat ttgatttctg cattttggcc 1020
    ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080
    ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140
    aggcataccat acctggggtt ttcctccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200
25  caaggaaaaa aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260
    tagccagtcc atggagcaag gcttccctag actaatagct gatgactttc caggagttaga 1320
    gcctaagggt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380
    acagtttgag tttgacccca atgccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440
    gttacattgc taggcgagat agggggaaga cagatatggg tgtttttaat aaatctaata 1500
30  attattcatc taatgtatta tgagcaaaa tgggttaatt ttctgcatg ttctgtgact 1560
    gaagaagatg agccttgcat atacttgcac gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620
    acttgctttt gaattgcact gaacagaatt aagaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680
    atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatttt gggcctgttc 1740
    ctt 1743

<210> 100
<211> 1467
<212> DNA
35  <213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP11
40  <310> XM009873

<400> 100
    atggctccgg ccgcctggct ccgcagcgcg gccgcgcgcg ccctcctgcc ccgatgctg 60
    ctgctgctgc tccagccgcc gccgctgctg gcccgggctc tgccgccgga cgcacccac 120
45  ctccatgccg agaggagggg gccacagccc tggcatgcag ccctgccag tagcccgga 180
    cctgcccctg ccacgcagga agcccccg cctgccagca gcctcaggcc tccccgctgt 240
    ggcgtgcccc acccatctga tgggctgagt gcccgcaacc gacagaagag gttcgtgctt 300
    tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tccttcgggt cccatggcag 360
    ttggtgcagg agcagggtgc gcagacgat gcagaggccc taaaggtag gagcgatgtg 420
    acgccactca cctttactga ggtgcacgag gcccggtgctg acatcatgat cgacttcgcc 480
50  aggtactggc atggggacga cctgcggttt gatgggcctg ggggcaccc cggccatgcc 540
    ttcttcccca agactcaccg agaaggggat gtccacttcg actatgatga gacctggact 600
    atcggggatg accagggcac agacctgctg cagggtggcag cccatgaatt tggccactg 660
    ctggggctgc agcacacaac agcagccaag gccctgatgt ccgccttcta caccttctgc 720
    taccactga gtctcagccc agatgactgc aggggcgttc aacacctata tggccagccc 780
55  tggccactg tcaactccag gacccagcc ctgggcccc aggctgggat agacaccaat 840
    gagattgcac cgctggagcc agacgcccc ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900
    gtctccacca tccgaggcga gctctttttc ttcaaagcgg gctttgtgtg gcgcctccgt 960
    gggggcccg tgacgcccg ctaccagca ttggcctctc gccactggca gggactgccc 1020
    agccctgtgg acgtgcctt cgaggatgcc cagggccaca tttggttctt ccaagggtgct 1080
60  cagtactggg tgtacgacgg tgaagacca gtcttgggccc ccgcacccct caccgagctg 1140
    ggcctggtga ggttcccggc ccatgctgcc ttggtctggg gtcccagaa gaacaagatc 1200
    tacttcttcc gaggcaggga ctactggcgt ttccaccca gcacccggcg ttagacagt 1260

```

cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatega cgetgccttc 1320  
 caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgacct 1380  
 gtgaagggtga aggctctgga aggcttcccc cgtctcgtgg gtccctgactt ctttggtgt 1440  
 gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467

5

<210> 101  
 <211> 1653  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10

<300>  
 <302> MMP12  
 <310> XM006272

15

<400> 101  
 atgaagtctt ttctaatact gctcctgcag gccactgctt ctggagctct tccctgaac 60  
 agctctacaa ccctggaaaa aaataatgtg ctatttggtg agagatactt agaaaaattt 120  
 tatggccttg agataaaciaa acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180  
 20 aaggaaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaaccg gcaactggac 240  
 acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgatgtggag tccccgatgt ccatcatttc 300  
 agggaaatgc cagggggggc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360  
 tacacacctg acatgaaccg tgaggatggt gactacgcaa tccggaaagc tttccaagta 420  
 tggagtaatg ttacccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480  
 25 gtggtttttg ccctggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540  
 ctagcccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600  
 gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780  
 30 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt cccacacctac 960  
 aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagtc 1020  
 ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgccaaatc ctgacaattc agraccagct 1080  
 35 ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140  
 ttcaaagaca ggttcttctg gctgaagggt tctgagagac caaagaccag tgtaatttta 1200  
 atttcttctt tatggccaac cttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260  
 agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa ttaagacca 1320  
 gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380  
 40 gatgcagctg tttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440  
 tggagggtat atgaaaggag acagatgatg gaccctggtt atcccaaact gattaccaag 1500  
 aacttccaag gaatcgggcc taaaattgat gcagtcttct actctaaaaa caaatactac 1560  
 tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620  
 45 acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653

<210> 102  
 <211> 1416  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

50

<400> 102  
 atgcatccag gggctcctggc tgccttcctc ttcttgagct ggactcattg tcgggcccctg 60  
 ccccttccca gtgggtggtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgcagag 120  
 55 cgctacctga gatcatacta ccactctaca aatctcgcgg gaatcctgaa ggagaatgca 180  
 gcaagctoca tgactgagag gctccgagaa atgcagtctt tcttcggctt agagggtgact 240  
 ggcaaaacttg acgataacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgcgg ggttcctgat 300  
 gtgggtgaat acaatgtttt ccctcgaact cttaaattgt ccaaaatgaa ttaacctac 360  
 agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420  
 60 gccttcaaag tttggtccga tgtaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480  
 gctgacatca tgatctcttt tggaaattaag gagcatggcg acttctaccc atttgatggg 540  
 ccctctggcc tgctgggtca tgcttttctt cctggggcaa attatggagg agatgcccatt 600

5 tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaaggct acaacttggt tcttggtgct 660  
 ggcgatgagt tcggccactc cttaggtcct gaccactcca aggacctgga agcactcatg 720  
 tttcctatct acacctacac cggcaaaagc cactttatgc ttctgatga cgaatgtaca 780  
 gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaaacg 840  
 ccagacaaat gtgaccttc cttatccctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaaca 900  
 atgatcttta aagacagatt cttctggcgc ctgcctcctc agcagggtga tgcggagctg 960  
 tttttaacga aatcattttg gccagaactt cccaaccgta ttgatgctgc atatgagcac 1020  
 ccttctcatg acctcatctt catcttcaga ggtagaaaat tttgggctct taatggttat 1080  
 gacattcttg aagggtatcc caaaaaaata tctgaactgg gtcttccaaa agaagttaag 1140  
 10 aagataagtg cagctgttca ctttgaggat acaggcaaga ctctcctggt ctcaggaaac 1200  
 caggctcgga gatatgata tactaacat attatggata aagactatcc gagactaata 1260  
 gaagaagatg tcccaggaat tgggtgataaa gtagatgctg tctatgagaa aaatggttat 1320  
 atctatTTTT tcaacggacc catacagttt gaatacagca tctggagtaa ccgtattggt 1380  
 cgcgatcatgc cagcaaatcc cattttggtg tgtaa 1416

15

&lt;210&gt; 103

&lt;211&gt; 1749

&lt;212&gt; DNA

20 &lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; MMP14

&lt;310&gt; NM004995

25

&lt;400&gt; 103

atgtctcccg cccaagacc ccccggttgt ctctgctcc ccctgctcac gctcggcacc 60  
 gcgctcgctc ccctcggctc ggcccaaagc agcagcttca gccccgaagc ctggctacag 120  
 caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtacccaca cacagcgctc accccagtc 180  
 30 ctctcagcgg ccactcgtgc catgcagaag ttttacgggt tgcaagtaac aggcaaagct 240  
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtgtggg 300  
 gctgagatca aggccaatgt tcgaagggaag cgctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360  
 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcga gtatgccaca 420  
 tacgaggcca ttgcgaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgctccgc 480  
 35 gaggtgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgcacat catgatcttc 540  
 tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgagggcgg ctctcctggc 600  
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacacc actttgactc tgccgagcct 660  
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tctggtggc tgtgcacgag 720  
 ctgggccatg ccctggggct cgagcattcc agtgaccctc cggccatcat ggcacccttt 780  
 40 taccagtga tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccg gggcatccag 840  
 caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900  
 tcccgccctt ctgttcctga taaacccaaa aacccacact atgggcccac catctgtgac 960  
 gggaaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020  
 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtatg gatggatacc caatgccat tggccagttc 1080  
 45 tggcgggggc tgccctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaatcgtc 1140  
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200  
 aagcacatta aggagctggg ccgagggtcg cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260  
 tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320  
 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380  
 50 gactctccca gagggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcacttactt ctacaagggg 1440  
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta cccaagtca 1500  
 gccctgaggg actggatggg ctgcccacgc ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560  
 gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620  
 gccgtggtgc tgcccggtgc gctgctgctc ctggtgctgg cgggtgggct tgcatcttc 1680  
 55 ttcttcagac gccatgggac cccagggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740  
 aaggtctga 1749

60

&lt;210&gt; 104

&lt;211&gt; 2010

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

[illegible]

gagagaggag gatttttggc acatggcctac ttccctggac caggaaattgg caggaaattgg agagatacc 660  
catttttgact cagataggcc atggacacata ggaatatccata atcatgactta 720  
ttcatttgtag cagttccatga actggggacata actggagcattc caatacccc 780  
actggccatac tggcctccata ttaaccagtac ttgaacacag acaattccaa actacataat 840  
gatgatttac agggcatcca gaaatatat ggtccacactg acaagattcc tccacataca 900  
agaaacctac cgaacagtcc cccaacaccc tccattccctc cgtctgaacc aaggaaaaat 960  
gacaggccaa aacctcccg gctccaaac ggcagagacct cctatccccgg agcccaaaacc 1020  
aacatctgtg atgggaaact taaacactta gctattcttc gtttgttttc 1080  
aaggaaacagt ggttttggcg agtgaagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140  
attacattac ttctggcgtc agttaaccatg agttatcgatg cagtttatga aaatagccagc 1200  
gggaattttg tgttctttaa agttaaccaa tattgggtgt tcaaggatac aactccctca 1260  
cctgtttacc ctcatgacct gataaacctt ggaagtggaa ttcccccctc tggattgat 1320  
tcaggccattt ggttggaggaa cgtccgggaaa acctattctc tcaagggtga cagatattg 1380  
agatatagtg aagaaatgaa acaatgggac cctggctatc ccaagccaat caacagtctg 1440  
aaagggatcc ctgaatctcc tcaaggagca ttgtacaca aagaaaaatg ctttaagtat 1500  
ttccaacaaag gaaaggagta ttggaaatc aacaacaga tactcaaggt agaaacctga 1560  
catccaagat gactcccaa ggaatttatg ggcctgtgat gaccaaagga cagagttaaa 1620  
gaaggacaca gccaacaga tgaattagac attgtcata aactggacaa cacaagccagc 1680  
actgtgaaag ccatagctat tgtcatccc tgcattcttg ccttatgctt gttactgtaaa 1800  
cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

<210> 106  
<211> 1560  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
  
<300>  
<302> MMP17  
<310> NM004141  
  
<400> 106

atgcagcagt ttgttggcct ggaaggccac ggcattcctg agagagccac cctggccctg 60  
35 atgaaaaacc cagctgtctc cctgcacagac ctccctgtcc ttgaacccagggc tccagaggaga 120  
cgcacaggctc cagcccccaa caagtggaaac aggttgcgtg cactccatga tcaacagcctc 240  
aacgtcttga agcccatlga gcccctgaac ttccaacgag ttgcctggcag caccctggcag 300  
atccagatcg acttcccaa ggcacaccaa aacgaacct aaccttcga cggccccggc 360  
ggcacccgtg gccacccctc cttccccggc caccacacaa cggccggggg caacccaactt 420  
gacgatgacg aggccttga cttccgctcc tccgattgcc accggatgga cctgttttga 480  
gtgctgtccc acgaatttgg ccaacgcatc gggttaagcc atgtgtccgc tgcacactcc 540  
atcatacgccg cgtatcccaa gggccccggg ggtgaacccc tgcgcttaag gctccccata 600  
gagccccagg agcctccctt gctgcgggag ccccacagaa accggtccag cggccccggc 720  
45 cagccccagg agcctccctt gctgcgggag ccccacagaa accggtccag cggccccggc 780  
aggaaggagc tgccccccaa atgcagcact caacttgaac cgttggccca gatccgggt 840  
ggaagccttc tctcaaaag caagtactc ttggcggctg tgcctggcag cctgtgacag 900  
gtgaacggcg tgtacagagc caacagctga caaagatcg tcttcttaa aggaagacag 960  
50 taactgggtgt tcaaggacaa taaagttag gaaagatatc cggcgtccctg tcccgacattc 1020  
agcctcccg accgtggcat cgaacgtccc tctcctggg ttctcctggg cccaacatga caggacttat 1080  
ttcctttaa accagctgtc atgagctgtc agagagccac ttctcctggg cccaacatga agaaccccc 1140  
taaccccgcc agaaagccctc agtggagggt gttcccccag cgtctgggag agaacctgccc 1200  
tcccccgcc agaaagccctc agtggagggt gttcccccag cgtctgggag agaacctgccc 1260  
tggttccgag ttggttccctc agtggagggt gttcccccag cgtctgggag agaacctgccc 1320  
gacatccaga cgtctccctc agtggagggt gttcccccag cgtctgggag agaacctgccc 1380  
cctgcctgag cgtctccctc agtggagggt gttcccccag cgtctgggag agaacctgccc 1440  
gacatccaga cgtctccctc agtggagggt gttcccccag cgtctgggag agaacctgccc 1500  
gacatccaga cgtctccctc agtggagggt gttcccccag cgtctgggag agaacctgccc 1560  
cctgcctgag cgtctccctc agtggagggt gttcccccag cgtctgggag agaacctgccc 1620  
gacatccaga cgtctccctc agtggagggt gttcccccag cgtctgggag agaacctgccc 1680  
cctgcctgag cgtctccctc agtggagggt gttcccccag cgtctgggag agaacctgccc 1740  
gacatccaga cgtctccctc agtggagggt gttcccccag cgtctgggag agaacctgccc 1800  
cctgcctgag cgtctccctc agtggagggt gttcccccag cgtctgggag agaacctgccc 1860

5	<211> 1983	<212> DNA	<213> Homo sapiens
	<300>		
	<302> MMP2		
	<310> NM004530		
10	<400> 107		
	atggagggcgc taatggccgc ggccgcgcgc ggccgcgcgc		
	ggctgcctgc tgaagcagcg ccgcgcgcgc ccgcgcgcgc		
15	cgctgcgcgc accagatgtg ggcacactac aaactctctc		
	tcctggactgc ccagagcagg tgatctcttg cagaaatacca		
	gccaaaggaga gctgcgaacc gtttgtgtgc aaaggaaagatc		
20	ggtggggggag actcccaatt tgatggacgat gagcctatgga		
	gtccgtgtgga agtatgtgga agtatgtgga agtatgtgga		
	ggcagagctg acacagcctg ggcgcgcgcg atggtctctc		
25	tcctatgaca gctgcgaacc tgaggggccgc accgatgtgc		
	accatggggcg gcaacggctgga aggaacggcc tgcaagtttc		
	accacactaca acttttgagaa ggaatggcgaag tacggcttct		
30	gcaagcccca agttttggcga cgcacatgggg ctgggaagccc		
	tgaggggcctg tgggggcctg cccaaggacc cccaaggacc		
	catccaagggc tccaaggatga cccaaggatga cccaaggatga		
35	atccgtgtgtg agatccttct cttcaaggac cgttgtgtgc		
	gacaagccca tggggccctt gcttgtgtgc acatctctgc		
	gattgcgggat acgagggccc acaaggagga aaggctgtgt		
40	ggatcttcca cagccagcga ccttgagcga ccttgagcga		
	ctggccctctg atgtccaagc agtgtgatgc gctttaatc		
	tacatctttg ctggaagacaa atcttgagga taatgtgag		
45	<210> 108	<211> 1434	<212> DNA
	<213> Homo sapiens		
	<300>		
	<302> MMP2		
	<310> XM006271		
55	<300>		
	<302> MMP3		
	<310> XM006271		
60	<400> 108		
	atgaagagtc tccaatcct actgttgcgc tgcgtgagc		
	gatggagctg caaggggtga ggaacacagc atgaaccttg		
180	tactacgacc tcgaaaaaga tgtgaaacag ttgttaagga		
	gaagggacag tggctccgtt		
	180		

	gttaaaaaaa	tccgagaaat	gcagaagttc	cttggattgg	aggtgacggg	gaagctggac	240
	tccgacactc	tggaggtgat	gcgcaagccc	aggtgtggag	ttcctgacgt	tggtcacttc	300
	agaacctttc	ctggcatccc	gaagtggagg	aaaaccacc	ttacatacag	gatttgtgaat	360
	tatacaccag	atttgccaaa	agatgctggt	gattctgctg	ttgagaaagc	tctgaaagtc	420
5	tggaagagg	tgactccact	cacattctcc	aggctgtatg	aaggagaggc	tgatataatg	480
	atctcttttg	cagttagaga	acatggagac	ttttaccctt	ttgatggacc	tggaatgtt	540
	ttggcccatg	cctatgcccc	tgggccaggg	attaatggag	atgccactt	tgatgatgat	600
	gaacaatgga	caaaggatac	aacagggacc	aatttatctt	togttgctgc	tcataaaatt	660
	ggccactccc	tggttctctt	tcactcagcc	aacactgaag	ctttgatgta	cccactctat	720
10	cactcactca	cagacctgac	tcggttccgc	ctgtctcaag	atgatataaa	tggtattcag	780
	tccctctatg	gacctccccc	tgactccctt	gagacccccc	tggtaccac	ggaacctgtc	840
	cctccagaa	ctgggacgcc	agccaactgt	gacccctgtt	tgctctttga	tgctgtcagc	900
	actctgaggg	gagaaatcct	gatctttaaa	gacaggcact	tttggcgcaa	atccctcagg	960
	aagcttgaac	ctgaattgca	tttgatctct	tcattttggc	catctcttcc	ttcaggcgtg	1020
15	gatgcgcgat	atgaagttac	tagcaaggac	ctcgttttca	tttttaaagg	aaatcaattc	1080
	tgggccatca	gaggaaatga	ggtacgagct	ggatacccaa	gaggcatcca	caccctaggt	1140
	ttccctccaa	ccgtgaggaa	aatcgatgca	gccattttctg	ataaggaaaa	gaacaaaaca	1200
	tattttcttg	tagaggacaa	atactggaga	tttgatgaga	agagaaattc	catggagcca	1260
	ggctttccca	agcaaatagc	tgaagacttt	ccagggattg	actcaaagat	tgatgtgtgt	1320
20	tttgaagaat	ttgggttctt	ttattttctt	actggatctt	cacagttgga	gtttgaccca	1380
	aatgcaaga	aagtgcaca	cactttgaag	agtaacagct	ggcttaattg	ttga	1434
	<210> 109						
25	<211> 1404						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
30	<302> MMP8						
	<310> NM002424						
	<400> 109						
	atgttctccc	tgaagacgct	tccattttctg	ctcttactcc	atgtgcagat	ttccaaggcc	60
35	tttcctgtat	cttctaaaga	gaaaaatata	aaaactgttc	aggactacct	ggaaaagttc	120
	taccaattac	caagcaacca	gtatcagctc	acaaggaaga	atggcactaa	tgtgatcggt	180
	gaaaagctta	aagaaatgca	gcgatttttt	gggttgaatg	tgacggggaa	gccaaatgag	240
	gaaactctgg	acatgatgaa	aaagcctcgc	tgtggagtgc	ctgacagtgg	tggttttatg	300
	ttaaccccag	gaaaccccaa	gtgggaacgc	actaacttga	cctacaggat	tcgaaactat	360
40	accccacagc	tgtoagaggg	tgaggtagaa	agagctatca	aggatgcctt	tgaactctgg	420
	agtgttgcac	cacctctcat	cttcaccagg	atctcacagg	gagaggcaga	tatcaacatt	480
	gctttttacc	aaagagatca	cggtgacaat	tctccatttg	atggacccaa	tggaatcctt	540
	gctcatgcct	ttcagccagg	ccaaggattt	ggaggagatg	ctcatttttg	tgccgaagaa	600
	acatggacca	acacctccgc	aaattacaac	ttgtttcttg	ttgctgctca	tgaattttgg	660
45	cattccttgg	ggctcgctca	ctcctctgac	cctgggtgct	tgatgtatcc	caactatgct	720
	ttcagggaaa	ccagcaacta	ctcactccct	caagatgaca	tcgatggcat	tcaggccatc	780
	tatggacttt	caagcaaccc	tatccaacct	actggaccaa	gcacacccaa	accctgtgac	840
	cccagtttga	catttgatgc	tatcaccaca	ctccgtggag	aaatactttt	ctttaaagac	900
	aggtacttct	ggagaaggca	tcctcagcta	caaagagtcg	aaatgaattt	tattttctcta	960
50	ttctggccat	cccttccaac	tggtatacag	gctgcttatg	aagatttttg	cagagacctc	1020
	attttcttat	ttaaaggcaa	ccaatactgg	gctctgagtg	gctatgatat	tctgcaagggt	1080
	tatcccaagg	atatatcaaa	ctatggcttc	cccagcagcg	tccaagcaat	tgacgcagct	1140
	gtttttctaca	gaagtaaaac	atacttcttt	gtaaatgacc	aattctggag	atatgataac	1200
	caaagacaat	tcatggagcc	aggttatccc	aaaagcata	caggtgcctt	tccaggaata	1260
55	gagagtaaag	ttgatgcagt	tttccagcaa	gaacatttct	tccatgtctt	cagtggaaca	1320
	agatattacg	catttgatct	tattgtctcag	agagttacca	gagttgcaag	aggcaataaa	1380
	tggtcttaact	gtagatatgg	ctga				1404
60	<210> 110						
	<211> 2124						
	<212> DNA						





[illegible][illegible]

[illegible]

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC eta

5 <310> NM006255

<400> 114

atgtcgtctg gcaccatgaa gttcaatggc tattttgaggg tccgcatcgg tgaggcagtg 60  
gggctgcagc ccacccgctg gtccctgcgc cactcgtctt tcaagaaggg ccaccagctg 120  
10 ctggacccct atctgacggt gagcgtggac caggtgcgcg tgggccagac cagcaccaag 180  
cagaagacca acaaacccac gtacaacgag gagttttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240  
cacctcgagt tggcgtctt ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300  
accctgcagt tccaggagct cgtcggcacg accggcgccct cggacacctt cgaggggttg 360  
gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggtaataa cccttaccgg gagtttcact 420  
15 gaagctactc tccagagaga ccggatcttc aaacatttta ccaggaagcg ccaaagggct 480  
atgogaagggc gaggccacca gatcaatgga cacaagttca tggccacgta tctgagggcag 540  
cccacctact gctctcactg cagggagttt atctggggag tgtttgggaa acaggggttat 600  
cagtgcgaag tgtgcacctg tgtcgtccat aaacgctgcc atcatctaata tgttacagcc 660  
tgtacttgcc aaaacaatat taacaaagtg gattcaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720  
20 atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcgatcac 780  
tgtggctcac tgctctgggg aataatgcga caaggacttc agtgtaaaat atgtaaaatg 840  
aatgtgcata ttcatgttca agcgaacgtg gcccttaact gtggggtaaa tgcgggtggaa 900  
cttgccaaga ccctggcagg gatgggtctc caaccgggaa atatttctcc aacctcgaaa 960  
ctcgtttcca gatcgaccct aagacgacag ggaaaggaga gcagcaaaga aggaaatggg 1020  
25 attgggggta attcttccaa ccgacttggg atcgacaact ttgagttcat ccgagtgttg 1080  
gggaagggga gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctat 1140  
gctgtgaagg tgctgaagaa ggacgtgatt ctgctggatg atgatgtgga atgcaccatg 1200  
accagaaaaa ggatcctgtc tctggccgcg aatcaccctt tctcactca gttgttctgc 1260  
tgctttcaga ccccgatcg tctgtttttt gtgatggagt ttgtgaatgg gggtgacttg 1320  
30 atgttccaca ttcagaagtc tctcgttttt gatgaagcac gagctcgctt ctatgctgca 1380  
gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcatctatag agatctgaaa 1440  
ctggacaatg tctgtttgga ccacgagggg cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500  
aaggagggga tttgcaatgg tgcaccacg gccacattct gtggcacgcc agactatata 1560  
gctccagaga tctccagga aatgctgtac gggcctgcag tagactgggt ggcaatgggc 1620  
35 gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac ggcctttttg aggcagagaa tgaagatgac 1680  
ctctttgagg ccatactgaa tgatgaggtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740  
acagggatcc taaaatcttt catgaccaag aacccacca tgctgttggg cagcctgact 1800  
cagggaggcg agcacgccat cttgagacat ccttttttta aggaaatcga ctggggccag 1860  
ctgaaccatc gccaaataga accgcctttc agaccagaa tcaaataccg agaagatgtc 1920  
40 agtaattttg accctgactt cataaaggaa gagccagttt taactccaat tgatgaggga 1980  
catcttccaa tgattaacca ggatgagttt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040  
caaccatag 2049

45 <210> 115

<211> 948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50 <300>

<302> PKC epsilon

<310> XM002370

<400> 115

atgtttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgctg tgaaggtctt aaagaaggac 60  
gtcatccttc aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120  
gcacggaaac acccgtacct tacccaactc tactgctgct tccagaccaa ggaccgcctc 180  
tttttcgtca tggaaatatgt aaatggtgga gacctcatgt ttcagattca gcgctcccca 240  
aaattcgacg agcctcgttc acggttctat gctgcagagg tcacatcggc cctcatgttc 300  
60 ctccaccagc atggagtcac ctacagggat ttgaaactgg acaacatcct tctggatgca 360  
gaaggctcact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcaagg aagggtattc gaatgggtgtg 420  
acgaccacca cgttctgtgg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagtgtg 480

gagtatggcc cctccgtgga ctgggtgggcc ctgggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540  
 ggacagcctc cctttgaggg cgacaatgag gacgacctat ttgagtccat cctccatgac 600  
 gacgtgctgt acccagtcgt gctcagcaag gaggtgtgca gcatcttgaa agctttcatg 660  
 5 acgaagaatc cccacaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaattggcga ggacgccatc 720  
 aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780  
 ccacccttca aaccacgcat taaaaccaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840  
 acccggaag agccggtact cacccttggt gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900  
 gaggaattca aaggttttct ctactttggt gaagacctga tgccctga 948

10 <210> 116  
 <211> 1764  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15 <300>  
 <302> PKC iota  
 <310> NM002740

20 <400> 116  
 atgtcccaca cgggtcgcagg cggcggcagc ggggaccatt cccaccaggt ccgggtgaaa 60  
 gcctactacc gcggggatat catgataaca ctttttgaac ctccatctc ctttgagggc 120  
 ctttgcaatg aggttcgaga catgtgttct tttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180  
 25 tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240  
 ttttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcattgtgt cccttgtgta 300  
 ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccattctacc tagagggtgca 360  
 cgccgctgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420  
 aggcgtgctc actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttggacg ccaaggatat 480  
 aagtgcatac actgcaaact cttggttcat aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540  
 30 tgtgggcggc attccttgcc acaggaaaca gtgatgcca tggatcagtc atccatgcat 600  
 tctgaccatg cacagacagt aattccatat aatccttcaa gtcattgagag tttggatcaa 660  
 gtttgtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720  
 ggtcttcagg attttgattt gctccgggta ataggaagag gaagttatgc caaagtactg 780  
 ttggttcgat taaaaaaaaac agatcgtatt tatgcaatga aagttgtgaa aaaagagctt 840  
 35 gttaatgatg atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900  
 tccaatcatc ctttccttgt tgggctgcat tcttgctttc agacagaaag cagattgttc 960  
 tttgttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaatgtttc atatgcagcg acaaaagaaa 1020  
 cttcctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080  
 catgagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140  
 40 ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaagggaag gattacggcc aggagataca 1200  
 accagcactt totgtggtac tcctaattac attgtctctg aaattttaag aggagaagat 1260  
 tatggtttca gtgttgactg gtgggctctt ggagtgtcga tgtttgagat gatggcagga 1320  
 aggtctocat ttgatattgt tgggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380  
 ctcttccaag ttatttttga aaaacaaatt cgcataccac gttctctgtc tgtaaaagct 1440  
 45 gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500  
 caaacaggat ttgctgatat tcaggagacac ccgttcttcc gaaatgttga ttgggatatg 1560  
 atggagcaaa aacaggtggt acctcccttt aaaccaaata tttctgggga atttgggttg 1620  
 gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tcaactccaga tgacgatgac 1680  
 attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaaggttttg agtatatcaa tcctcttttg 1740  
 50 atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

55 <210> 117  
 <211> 2451  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

60 <300>  
 <302> PKC mu  
 <310> XM007234

<400> 117

atgtatgata agatcctgct ttttcgccat gaccctacct ctgaaaacat ccttcagctg 60  
 gtgaaagcgg ccagtgatat ccaggaaggc gatcttattg aagtgggtctt gtcagcttcc 120  
 gccacctttg aagactttca gattcgtccc cagcgtctct ttgttcattc atacagagct 180  
 ccagctttct gtgatcactg tggagaaatg ctgtgggggc tggtagctca aggtctttaa 240  
 5 tgtgaagggt gtggtctgaa ttaccataag agatgtgcat ttaaaatacc caacaattgc 300  
 agcgggtgtga ggcggagaag gctctcaaac gtttccctca ctgggggtcag caccatccgc 360  
 acatcatctg ctgaactctc tacaagtgcc cctgatgagc cccttctgca aaaatcacca 420  
 tcagagtcgt ttattggtcg agagaagagg tcaaattctc aatcatacat tggacgacca 480  
 attcaccttg acaagatttt gatgtctaaa gttaaagtgc cgcacacatt tgtcatccac 540  
 10 tcctacaccc ggcccacagt gtgccagtac tgcaagaagc ttctgaaggg gcttttcagg 600  
 cagggccttg agtgcaaaga ttgcagattc aactgccata aacgttgtgc accgaaagta 660  
 ccaaacaact gccttggcga agtgaccatt aatggagatt tgcttagccc tggggcagag 720  
 tctgatgtgt tcattggaaga agggagtgat gacaatgata gtgaaaggaa cagtgggctc 780  
 atggatgata tggagaagc aatgggtccaa gatgcagaga tggcaatggc agagtgccag 840  
 15 aacgacagtg gcgagatgca agatccagac ccagaccacg aggacgcca cagaaccatc 900  
 agtccatcaa caagcaacaa tatcccactc atgagggtag tgcagtctgt caaacacacg 960  
 aagaggaaaa gcagcacagt catgaaagaa ggatggatgg tccactacac cagcaaggac 1020  
 acgctgcgga aacggcacta ttggagattg gatagcaaat gtattaccct ctttcagaat 1080  
 gacacaggaa gcaggtacta caaggaaatt cctttatctg aaattttgtc tctggaacca 1140  
 20 gtaaaaaactt cagctttaat tcctaattgg gccaatctc attgtttcga aatcactacg 1200  
 gcaaatgtag tgtattatgt gggagaaaaat gtggtcaatc cttccagccc atcaccaaat 1260  
 aacagtgttc tcaccagtgg cgttgggtgca gatgtggcca ggatgtggga gatagccatc 1320  
 cagcatgccc ttatgcccgt cattcccaag ggctctccg tgggtacagg aaccaacttg 1380  
 cacagagata tctctgtgag tatttcagta tcaaattgcc agattcaaga aaatgtggac 1440  
 25 atcagcacag tatatcagat ttttcctgat gaagtactgg gttctggaca gtttggaaat 1500  
 gttttggag gaaaacatcg taaaacagga agagatgtag ctattaaaat cattgacaaa 1560  
 ttacgatttc caacaaaaca agaaagccag cttcgtaatg aggttgcaat tctacagaa 1620  
 cttcatcacc ctggtgttgt aaatttggag tgtatgtttg agacgcctga aagagtgttt 1680  
 gttgttatgg aaaaactcca tggagacatg ctggaaatga tcttgtcaag tgaaggggc 1740  
 30 aggttgccag agcacataac gaagttttta attactcaga tactcgtggc tttgcggcac 1800  
 cttcatttta aaaatatcgt tcactgtgac ctcaaaccag aaaatgtgtt gctagcctca 1860  
 gctgatcctt ttccctcagg gaaactttgt gattttgggt ttgcccggat cattggagag 1920  
 aagtccttcc ggaggtcagt ggtgggtacc cccgcttacc tggctcctga ggtcctaagg 1980  
 aacaagggct acaatcgctc tctagacatg tggctctgtg gggctcatcat ctatgtaagc 2040  
 35 ctaagcggca cattcccatt taatgaagat gaagacatac acgaccaaat tcagaatgca 2100  
 gctttcatgt atccacaaaa tccctggaag gaaatatctc atgaagccat tgatcttatt 2160  
 aacaatttgc tgcaagtaaa aatgagaaag cgctacagtg tggataagac cttgagccac 2220  
 ccttggctac aggactatca gacctggtta gatttgcgag agctggaatg caaaatcggg 2280  
 gagcgctaca tcaacctga aagtatgac ctgagtgagg agaagtatgc aggcgagcag 2340  
 40 gggctgcagt accccacaca cctgatcaat ccaagtgcta gccacagtga cactcctgag 2400  
 actgaagaaa cagaaatgaa agccctcggt gagcgtgtca gcatacctatg a 2451

<210> 118  
 45 <211> 2673  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 50 <302> PKC nu  
 <310> NM005813

<400> 118  
 55 atgtctgcaa ataattcccc tccatcagcc cagaagtctg tattaaccac agctatttct 60  
 gctgtgcttc cagctgcttc tccgtgttca agtcttaaga cgggactctc tgcccgactc 120  
 tctaattggaa gcttcagtgc accatcactc accaactcca gaggctcagt gcatacagtt 180  
 tcatttctac tgcaaaattgg cctcacacgg gagagtgtta ccattgaagc ccaggaactg 240  
 tctttatctg ctgtcaagga tcttgtgtgc tccatagttt atcaaaagtt tccagagtgt 300  
 ggattctttg gcatgtatga caaaattctt ctctttcgcc atgacatgaa ctcaaaaaac 360  
 60 attttgcagc tgattacctc agcagatgaa atacatgaag gagacctagt ggaagtggtt 420  
 ctttcagctt tagccacagt agaagacttc cagattcgtc cacatactct ctatgtacat 480  
 tcttacaagg ctccactttt ctgtgattac tgtggtgaga tgctgtgggg atttggtacgt 540

	caaggactga	aatgtgaagg	ctgtggatta	aattaccata	aacgatgtgc	cttcaagatt	600
	ccaaataact	gtagtggagt	aagaaagaga	cgtctgtcaa	atgtatcttt	accaggaccc	660
	ggcctctcag	ttccaagacc	cctacagcct	gaatatgtag	cccttcccag	tgaagagtca	720
	catgtccacc	aggaaccaag	taagagaatt	ccttcttgga	gtggtcgccc	aatctggatg	780
5	gaaaagatgg	taatgtgcag	agtgaagatt	ccacacacat	ttgctgttca	ctcttacacc	840
	cgtcccacga	tatgtcagta	ctgcaagcgg	ttactgaaag	gcctctttcg	ccaaggaatg	900
	cagtgtaaag	attgcaaatt	caactgccat	aaacgctgtg	catcaaaagt	accaagagac	960
	tgccttggag	aggttacttt	caatggagaa	ccttccagtc	tgggaacaga	tacagatata	1020
	ccaatggata	ttgacaataa	tgacataaat	agtgatagta	gtcgggggtt	ggatgacaca	1080
10	gaagagccat	cacccccaga	agataagatg	ttcttcttgg	atccatctga	tctcgatgtg	1140
	gaaagagatg	aagaagccgt	taaaacaatc	agtcacatca	caagcaataa	tattccgcta	1200
	atgaggggtg	tacaatccat	caagcacaca	aagaggaaag	gcagcacaat	gggttaaggaa	1260
	gggtggatgg	tccattacac	cagcagggat	aacctgagaa	agaggcatta	ttggagactt	1320
	gacagcaaat	gtctaacatt	atttcagaat	gaatctggat	caaagtatta	taaggaaatt	1380
15	ccactttcag	aaattctccg	catatcttca	ccacgagatt	tcacaaacat	ttcacaaggc	1440
	agcaatccac	actgttttga	aatcattact	gatactatgg	tatacttcgt	tggtgagaac	1500
	aatggggaca	gctctcataa	tcctgttctt	gctgccactg	gagttggact	tgatgtagca	1560
	cagagctggg	aaaaagcaat	tcgccaaagg	ctcatgcctg	ttactcctca	agcaagtgtt	1620
	tgcactttctc	cagggcaagg	gaaagatcac	aaagatttgt	ctacaagtat	ctctgtatct	1680
20	aattgtcaga	ttcaggagaa	tgtggatata	agtactgttt	accagatctt	tgcatagtag	1740
	gtgcttgggt	caggccagtt	tggcatcggt	tatggaggaa	aacatagaaa	gactgggagg	1800
	gatgtggcta	ttaaagtaat	tgataagatg	agattcccca	caaaacaaga	aagtcaactc	1860
	cgtaatgaag	tggctatitt	acagaatttg	caccatcctg	ggattgtaaa	cctggaatgt	1920
	atgtttgaaa	ccccagaacg	agtctttgtg	gtaatggaaa	agctgcatgg	agatatgttg	1980
25	gaaatgattc	tatccagtga	gaaaagtcgg	cttcagaaac	gaattactaa	attcatggtc	2040
	acacagatac	ttgttgcttt	gaggaatctg	catttttaaga	atattgtgca	ctgtgattta	2100
	aagccagaaa	atgtgctgct	tgcatcagca	gagccatttc	ctcagggtgaa	gctgtgtgac	2160
	tttggatttg	cacgcatcat	tggtgaaaag	tcattcagga	gatctgtggg	aggaactcca	2220
	gcatacttag	cccctgaagt	tctccggagc	aaagggttaca	accgttcctt	agatatgtgg	2280
30	tcagtgggag	ttatcatcta	tgtgagcctc	agtggcacat	ttccttttaa	tgaggatgaa	2340
	gatataaatg	accaaatacc	aaatgctgca	tttatgtacc	caccaaatac	atggagagaa	2400
	atttctgggt	aagcaattga	tctgataaac	aatctgcttc	aagtgaagat	gagaaaacgt	2460
	tacagtgttg	acaaatctct	tagtcatccc	tggctacagg	actatcagac	ttggcttgac	2520
	cttagagaat	ttgaaactcg	cattggagaa	cgttacatta	cacatgaaag	tgatgatgct	2580
35	cgctgggaaa	tacatgcata	cacacataac	cttgatatacc	caaagcactt	cattatggct	2640
	cctaattccag	atgatatgga	agaagatcct	taa			2673
	<210>	119					
40	<211>	2121					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
45	<302>	PKC tau					
	<310>	NM006257					
	<400>	119					
	atgtcgccat	ttcttcggat	tggcttgtcc	aactttgact	gcgggtcctg	ccagtcttgt	60
50	cagggcgagg	ctgttaaccc	ttactgtgct	gtgctcgtca	aagagtatgt	cgaatcagag	120
	aacggggcaga	tgtatatcca	gaaaaagcct	accatgtacc	caccctggga	cagcactttt	180
	gatgcccata	tcaacaaggg	aagagtcgat	cagatcattg	tgaaggcaca	aaacgtggag	240
	ctcatctctg	aaaccaccgt	ggagctctac	tcgctggctg	agagggtgcag	gaagaacaac	300
	gggaagacag	aaatatgggt	agagctgaaa	cctcaaggcc	gaatgctaag	gaatgcaaga	360
55	tactttcttg	aaatgagtga	cacaaaggac	atgaatgaat	ttgagacgga	aggtctcttt	420
	gcttttgcac	agcgcggggg	tgccatcaag	caggcaaaag	tccaccacgt	caagtgccac	480
	gagttcactg	ccacctctct	cccacagccc	acattttgct	ctgtctgcca	cgagtttgtc	540
	tggggcctga	acaaacaggg	ctaccagtgc	cgacaatgca	atgcagcaat	tcacaagaag	600
	tgtattgata	aagttatagc	aaagtgcaca	ggatcagcta	tcaatagccg	agaaaccatg	660
60	ttocacaagg	agagattcaa	aattgacatg	ccacacagat	ttaaagtcta	caattacaag	720
	agcccgcact	tctgtgaaca	ctgtgggacc	ctgctgtggg	gactggcacg	gcaaggactc	780
	aagtgtgatg	catgtggcat	gaatgtgcat	catagatgcc	agacaaagg	ggccaacctt	840

[illegible]



ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740  
atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5 <210> 121  
<211> 576  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> VEGF  
<310> NM003376

15 <400> 121  
atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgccct tgctgtctcta cctccaccat 60  
gccaagtggg cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120  
gtgaagtcca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctgggtggac 180  
atcttccagg agtacctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240  
atgcgatgcg ggggctgctg caatgacgag ggctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300  
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360  
agcttccctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420  
aatccctgtg ggcttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480  
tgtaaagtgt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540  
gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cggtga 576

25 <210> 122  
<211> 624  
<212> DNA  
30 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> VEGF B  
<310> NM003377

35 <400> 122  
atgagccctc tgctccgccc cctgctgtct gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60  
gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgc atggatagat 120  
gtgtatactc gcgtacctg ccagccccgg gaggtgggtg tgcccttgac tgtggagctc 180  
40 atgggcaccg tggccaaaca gctgggtgccc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtgggtggc 240  
tgctgccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccggatgcag 300  
atcctcatga tccggtacct gagcagtcag ctggggggaga tgtccctgga agaacacagc 360  
cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgcgtgtga agccagacag ggctgccact 420  
ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcaccc 480  
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gccccaggcc cctctgcccc cgctgcaccc 540  
agcaccacca gcgcctgac ccccggaact gccgcgcgcg ctgccgacgc cgcagcttcc 600  
tccgttgcca agggcggggc ttag 624

50 <210> 123  
<211> 1260  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55 <300>  
<302> VEGF C  
<310> NM005429

60 <400> 123  
atgcaacttg tgggtcttct ctctgtggcg tgttctctgc tcgcccgtgc gctgctcccg 60  
ggctcctcgc aggcgcccgc cgccgcgcgc gccttcagagt ccggactcga cctctcggac 120  
gcggagcccc acgcggggcg ggccacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

5 cgggtctgtgt ccagtgtaga tgaactcatg actgtactct acccagaata ttggaaaatg 240  
 tacaagtgtc agctaaggaa aggaggctgg caacataaca gagaacaggc caacctcaac 300  
 tcaaggacag aagagactat aaaatttgct gcagcacatt ataatacaga gatcttgaaa 360  
 agtattgata atgagtgagg aaagactcaa tgcattgccac gggagggtgtg tatagatgtg 420  
 10 ggggaaggagt ttggagtgcg gacaaacacc ttctttaaac ctccatgtgt gtccgtctac 480  
 agatgtgggg gttgctgcaa tagtgagggg ctgcagtga tgaacaccag cagcagctac 540  
 ctacagcaaga cgttatttga aattacagtg cctctctctc aaggcccaaa accagtaaca 600  
 atcagttttg ccaatcacac ttcttgccga tgcattgtct aactggatgt ttacagacaa 660  
 gttcattcca ttattagacg ttccctgcca gcaacactac cacagtgtca ggcagcgaac 720  
 15 aagacctgcc ccaccaatta catgtggaat aatcacatct gcagatgcct ggctcaggaa 780  
 gattttatgt tttcctcgga tgctggagat gactcaacag atggattcca tgacatctgt 840  
 ggaccaaaca agggactgga tgaagagacc tgcagtgtg tctgcagagc ggggcttcgg 900  
 cctgccagct gtggaccca caaagaacta gcagaaaact catgccagtg tgtctgtaaa 960  
 aacaaactct tccccagcca atgtggggcc aaccgagaat ttgatgaaaa cacatgccag 1020  
 20 tgtgtatgta aaagaacctg ccccgaaaat caaccctaa atcctggaaa atgtgcctgt 1080  
 gaatgtacag aaagtccaca gaaatgcttg ttaaaaggaa agaagttcca ccaccaaaca 1140  
 tgcagctgtt acagacggcc atgtacgaac cgccagaagg cttgtgagcc aggattttca 1200  
 tatagtgaag aagtgtgtcg ttgtgtccct tcatattgga aaagaccaca aatgagctaa 1260  
  
 25 <210> 124  
 <211> 1074  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 30 <300>  
 <302> VEGF D  
 <310> AJ000185  
  
 35 <400> 124  
 atattcaaaa tgtacagaga gtgggtagtg gtgaatgttt tcatgatgtt gtacgtccag 60  
 tgggtgcagg gctccagtaa tgaacatgga ccagtgaagc gatcatctca gtccacattg 120  
 gaacgatctg aacagcagat cagggtctgt tctagtttgg aggaactact tccaattact 180  
 cactctgagg actggaagct gtggagatgc aggctgaggc tcaaaagtgt taccagtatg 240  
 40 gactctcgct cagcatccca tcggtccact aggtttgctg caactttcta tgacattgaa 300  
 acactaaaag ttatagatga agaattggcaa agaactcagt gcagccctag agaaacgtgc 360  
 gtggaggtgg ccagtgaagc ggggaagagt accaacacat tcttcaagcc ccttgtgtgt 420  
 aacgtgttcc gatgtggtgg ctgttgcaat gaagagagcc ttatctgtat gaacaccagc 480  
 acctcgtaaa tttccaaaca gctctttgag atatcagtgc ctttgacatc agtacctgaa 540  
 45 ttagtgcttg ttaaaagtgc caatcataca gggttgtaagt gcttgccaac agccccccgc 600  
 catccatact caattatcag aagatccatc cagatccctg aagaagatcg ctgttcccat 660  
 tccaagaaac tctgtcctat tgacatgcta tgggatagca acaaagttaa atgtgttttg 720  
 caggaggaaa atccacttgc tggaaacagaa gaccactctc atctccagga accagctctc 780  
 tgtggggccac acatgatgtt tgacgaagat cgttgcgagt gtgtctgtaa aacaccatgt 840  
 50 cccaaagatc taatccagca ccccaaaaac tgcagttgct ttgagtgcaa agaaagtctg 900  
 gagacctgct tgagaaagca caagctatct caccagaca cctgcagctg tgaggacaga 960  
 tgcccttttc ataccagacc atgtgcaagt ggcaaaacag catgtgcaaa gcattgccgc 1020  
 tttccaaagg agaaaagggc tgcccagggg cccacagcc gaaagaatcc ttga 1074  
  
 55 <210> 125  
 <211> 1314  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 60 <300>  
 <302> E2F  
 <310> M96577  
  
 65 <400> 125  
 atggccttgg ccggggcccc tgcgggcggc ccattgcgcgc cggcgctgga ggccctgctc 60  
 ggggcccggc cgctgcggct gctcgactcc tcgcagatcg tcatcatctc cgccgcgcag 120

5 gacgccagcg ccccgccggc tcccacoggc cccgcccggc ccgcccggg cccctgcgac 180  
cctgacctgc tgcctcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacacccag tgcgccggg 240  
cccgcgctcg gccgcccggc ggtgaagcgg aggtctggacc tggaaactga ccatcagtac 300  
ctggccgaga gcagtggggc agctcggggc agaggccgcc atccaggaaa aggtgtgaaa 360  
10 tccccggggg agaagtcacg ctatgagacc tcaactgaatc tgaccaccaaa gcgcttcctg 420  
gagctgctga gccactcggc tgacggtgtc gtgcacctga actgggctgc cgagggtctg 480  
aaggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcac ccagctcatt 540  
gccaagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgctcggc 600  
ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660  
15 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720  
cagcgcttg cctacgtgac gtgtcaggac cttcgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780  
atggttatgg tgatcaaagc cctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840  
aactttcaga tctcccttaa gagcaaaaca ggcccgatcg atgttttcct gtgccctgag 900  
gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggtcac ttctgaggag 960  
20 15 gagaacaggg ccactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcatc tccccctca 1020  
tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctacgcctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080  
cggatgggca gcctgcgggc tcccgtaggac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcggcc 1140  
gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tctcctctga ggagttcatc 1200  
agcctttccc caccacacga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260  
20 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc cctgggattt ctga 1314

<210> 126  
<211> 166  
25 <212> DNA  
<213> Human papillomavirus

<300>  
<302> EBER-1  
30 <310> Jo2078

<400> 126  
ggacctacgc tgccttagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccacccg 60  
tcccgggtac aagtcgccgg tggtgaggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120  
35 tttctgcgct cttegggtcaa gtaccagctg gtgggtccgca tggtttt 166

<210> 127  
<211> 172  
40 <212> DNA  
<213> Hepatitis C virus

<300>  
<302> EBER-2  
45 <310> J02078

<400> 127  
ggacagccgt tgccttagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60  
cccgggtaca agtcccgggg gaggagaaga gaggcttccc gcctagagca tttgcaagtc 120  
50 aggattctct aatccctctg ggagaagggt attcggcttg tccgctattt tt 172

<210> 128  
<211> 651  
55 <212> DNA  
<213> Hepatitis C virus

<300>  
<302> NS2  
60 <310> AJ238799

<400> 128

```

atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcgggtt tcgtaggtct gatactcttg 60
accttgtcac cgcactataa gctgttcttc gctaggctca tatggtggtt acaatatattt 120
atcaccaggg cgcaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcggggggggc 180
cgcgatgccg tcatcctcct cactgcgcgc atccaccag agctaatttt taccatcacc 240
5 aaaatcttgc tcgccatact cgggtccactc atggtgctcc aggtctggtat aaccaaagtg 300
ccgtacttcg tgcgcgcaca cgggctcatt cgtgcctgca tgctggtgcg gaaggttgct 360
gggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
tatgaccatc tcacccact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgcggtg 480
gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
10 accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgcccgtct ccgcccgcag ggggagggag 600
atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c 651

<210> 129
15 <211> 161
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

<300>
20 <302> NS4A
    <310> AJ238799

<400> 129
25 gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
   gcagcgtggg cattgtgggc aggatcatct tgtccggaaa gccggccatc attcccagaca 120
   ggggaagtct ttaccgggag ttcgatgaga tgggaagagtg c 161

<210> 130
30 <211> 783
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

<300>
35 <302> NS4B
    <310> AJ238799

<400> 130
40 gcctcacacc tcccttacat cgaacagggg atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
   gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtgggtggaa 120
   tccaagtggc ggaccctcga agccttctgg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
   atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
   gcattcacag cctctatcac cagcccgtct accaccaac ataccctcct gtttaacatc 300
   ctgggggggat ggggtggcgc ccaacttgct cctcccagcg ctgcttctgc tttcgtaggc 360
45 gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaaggtgct tgtggatatt 420
   ttggcaggtt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaagggt catgagcggc 480
   gagatgccct ccaccgagga cctggttaac ctactccctg ctatcctctc ccctggcgcc 540
   ctagtcgtcg gggtcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtgggccc aggggagggg 600
   gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660
50 acgcactatg tgcctgagag cgacgtgca gcacgtgtca ctcagatcct ctctagtctt 720
   accatcactc agctgctgaa gaggttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
   tgc 783

<210> 131
55 <211> 1341
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

<300>
60 <302> NS5A
    <310> AJ238799

```

[illegible]

5	agacatcggg ccagaagtgt ccgcgttagg ctactgtccc agggggggag ggtcgtcaact 1560 tgtggcaagt acctctcaa ctgggcagta aggaaccaag tcaaatcac tccaatccg 1620 gtcgcgtccc agttggattt atccagctgg ttctgtcgtg ggttagcgtg cctaatttct 1740 gtaggggtag gcatctatct actccccaac cg 1772	<210> 133 <211> 1892 <212> DNA <213> Hepatitis C virus	<300> <302> NS3 <310> AJ238799	15	<400> 133	
10	gcctatatc ggcataacc caaagaaacc gaggtctact ttgctgtcac atcaatagcc 60 tcacagccgg ggaaggaac caggtcgaag gggaggtcca agtgtgtccc accgcaaac 120 aatcttctc ggcgaacctg gttcaatggcg ttgtttggac ttgtctatcat ggtgcgggct 180 caaaagacct ttgcggcccc aaaggccccaa ttaccaccaat gttggaccaag 240 acctcgtccg ctggcaagcg ccccgggggg cggttcctt gacacacatg acctgcggca 300 gctcggacct ttacttggtc aagaggcatg ccgattgtcat ttccggttcgc ccggttcgca 360 acagcaaggg gaggccctacc tcccccaagg ccgtctccca cttgaaaggc ttcttcggggcg 420 gtccaactgc ctgcacctcc gggcaacctg ttgggtatct ttgggtctgc gttgtgcaacc 480 gaggggtttc gaaaggcgtg gactttgtac ccgttcgaatc tatggaaacc actatggcgt 540 ccccggtctt caaggacaac ttgtrccccc ccgcccgtac gcaagacatc ccagttggcccc 600 atcaacaagg cctacttgtt agcggccaag gtaactaaagt gccgggtctgc ttatgcaggccc 660 aagggtataa gttgcttgtc ctgaaacctg atcgaaacct ccaccttagt ttccggggcggt 720 atattgtcaa ggcacatggt atcgaaacct accatccaag ccgggttaagg accatccaac 780 ccgggttacc caccactatg gcaagtattc agtgcacctc aactgtactg accaatatcc 900 ttgggcacctg ttggtgtctc agcaggtctg agcaggtctg aagcagatcc gttcgtgtcg 960 ccacccctac gcctccggga ttgcgtttag ttgcgtttag ttgcgtttag ttgcgtttag 1020 ttgtccaagac ttggaataatc ccttttatg gcaagcccat ccccatcgag accatcaagg 1080 ggggggagcca cctcatcttc tgccattcca agaagaatg ttgatgagctc gccggtgaagc 1140 tgtccccctc cgaactcaat gctgttagcat attaacgggg ccttgatgta tccgttatc 1200 caaatcgtcat gtcgttagcca agcaggtctc aatgacgggc tttaaccggcg tttaaccggcg 1260 atctcgatcc agtgcatac ttgcatacca gacagttccga ttcaagctgg 1320 accgaacctt caccatttag aagcagacct ttgccaaagg ccgggtgttca ccgttcgcaagc 1380 ggcgaggcag gactgttagg ggcaggatgg gcaattacaag gtttgttagt ccaggagaaac 1440 ggccttcggg catgttcgat ttctcgtgtc ttgtcggagt ctatgacgcg ggtcgtgtctt 1500 ggtacagact cagccccgcg gagaacctca ggttaccga aaacaaccaag 1560 ggttccccgt cgtccaaaac gaggttacta ccaacaaccc cataaaccaaa tacatcatgg 1660 tggtggaaagt ttcatatcagg ctaaagaccta ccgttgcaacc cttgctgtata 1800 tagcatatac ggtcagcagg ctcaagctcc accatcgctc ttggtgcaacc cttgctgtata 1860 ctatggatctg ggtcagcagg ctcaagctcc accatcgctc ttggtgcaacc cttgctgtata 1892	<210> 134 <211> 822 <212> DNA <213> Homo sapiens	<300> <302> stm cell factor <310> M59964	55	<400> 134 atgaagaaga cacaacctg gattctcaat tgcattatc ttcaagctgc cctattaat 60	60

```

cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120
actaaattgg tggcaaatct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180
atggatgttt tgccaagtca ttgttggata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240
ttgactgac ttctggacaa gttttcaaat atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300
5 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac cttgtggagt gcgtcaaaga aaactcatct 360
aaggatctaa aaaaatcatt caagagccca gaaccaggc tctttactcc tgaagaattc 420
tttagaattt ttaatagatc cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480
agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaaag attccagagt cagtgtcaca 540
aaaccattta tgttaccccc tgttgcagcc agctccctta ggaatgacag cagtagcagt 600
10 aataggaagg ccaaaaatcc cctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660
ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttgag ccttatactg gaagaagaga 720
cagccaagtc ttacaagggc agttgaaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780
agtatgttgc aagagaaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15
<210> 135
<211> 483
<212> DNA
<213> Homo sapiens

20
<300>
<302> TGFalpha
<310> AF123238

25
<400> 135
atggtccctt cggtcggaca gctcgccctg ttcgctctgg gtattgtgtt ggtgcgtgc 60
caggccttgg agaacagcac gtccccgtg agtgagacc cgcccggtgg tgcagcagt 120
gtgtccatt ttaatgactg cccagattcc cacactcagt tctgcttcca tggaaacctg 180
30 aggtttttgg tgcaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttgggtgca 240
cgctgtgagc atgcggaact cctggccgtg gtggtgcca gccagaagaa gcaggccatc 300
accgccttgg tgggtggtctc catcgtggcc ctggtgtgcc ttatcatcac atgtgtgctg 360
atacactgct gccagggtccg aaaacactgt gagtgggtgcc gggccctcat ctgccggcac 420
gagaagccca gcgcctcctt gaagggaaga accgcttgct gccactcaga aacagtggtc 480
35 tga 483

<210> 136
<211> 1071
<212> DNA
40 <213> Homo sapiens

<300>
<302> GD3 synthase
<310> NM003034

45
<400> 136
atgagccctt gcggggcgggc ccggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgtactggcg 60
tggaagtcc cgcggaacctg gctgcccatt ggagccagtg ccctctgtgt cgtggtcctc 120
tgttggtctt acatcttccc cgtctaccgg ctgcccacag agaaagagat cgtgcagggg 180
50 gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagaccg cggccagagc gttcaggaaa 240
caaatggaag actgctgcga ccctgccccat ctctttgcta tgactaaaat gaattccctt 300
atggggaaga gcatgtggta tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360
acttactctc tcttcccaca ggcaacccca ttccagctgc cattgaagaa atgcgcggtg 420
gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480
55 tttgtcatgc gatgcaatct ccctcctttg tcaagtgaat acactaagga tgttggatcc 540
aaaagtacgt tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaagggtttc gaaccttctg 600
tggtcacaaa agacatttgt ggacaacatg aaaatctata accacagtta catctacatg 660
cctgcctttt ctatgaagac aggaacagag ccatctttga gggtttatta tacactgtca 720
gatgttgggt ccaatcaaac agtgctgttt gccaaaccca actttctgcg tagcattgga 780
60 aagtctctgga aaagtagagg aatccatgcc aagcgctgt ccacaggact ttttctggtg 840
agcgcagctc tgggtctctg tgaagaggtg gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900
aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc cttttctggc 960

```

ttccatgccca tgcaggagga attctccaa ctcgtgtac ccactccca g  
 agaatgcagc tggaccatg tgaagatacc tcaactcagc ccactccca g  
 1071 1020

5	<210> 137 <211> 744 <212> DNA <213> Homo sapiens	
10	<300> <302> FGF14 <310> NM004115	
15	<400> 137 atgacgcgag ccatcgctag cggcttgatc cgcagaaagc ggcagcgcgg ggcagcgagc ggcagcgagc tggacccggc cgtctgcagc caggagcgag agcagcccca gcaagaaagg cgggtctcgc 60 aaagcgaacc tggctggatat cttctccaaa gtcgcgcata tcggccctcaa gaagcgcgag 180 ttgcgcgcgc aagatcccca gctcaagggt atagttgacaa ggttatatg caggcagaggc 240 tactacttgc aaatgcaccc cgaatggagc ctcgattgaa ccaaggtatg cagcactaat 300 ttcaactctc tcaacctcat accaagtggg ctacgttgtg ttgcacatcaa gggagtgaaa 360 acaagggtgt atatacccat gaattggaaa ggttaacctc acccatcaga accttttacc 420 cctgaatgca agtttaaaag atctgttttt gaaaattatc atgttaattc ctcatccatg 480 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tggtttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540 gctatgaag ggaacagagt aaagaaaaac aaacccagcag ctcattttct acccaaggca 600 ttggagttcg ccatgtaccg agaaccaatc ttgcattgag ttgggggaaac ggtcccgagg 660 gtcaacaaga gtaagacaac atag agccaaatgg aggcaaaacca 720 744	

30	<210> 138 <211> 1503 <212> DNA <213> Human immunodeficiency virus	
35	<300> <302> gag (HIV) <310> NC001802	
40	<400> 138 atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg gtagaatlag atcgatggg atcaaatcgg 60 ttaaggccag ggggaaagaa aaatatbaaa ttaaaaatba tagttatggc aagaatcgg 120 ctgaagaatc tgcagttaa tccgtggcctg ttagaacaat cagaaaggctg tagacaataa 180 ctgggacagc tacaaccatc ccttcagaca ggaatcagaag aaactagatc attatatat 240 acaagttagca cccctctatg tgtgcataca aggatagaga taaaagacac caaggaagct 300 ttaagagaga agtaagagaa agtaagagaa aagtcaacag aagtcaacag tagtgcaggg 360 caaatggtaac atcagggcat atcaacctaga accttaaatg catgggttaaa agtagtagaa 480 ggaagggcct tcaagcccca agtggatatc atgttttcca ccatatccaga agggagccac 540 ccaagaatc taaacacat gtttaaacaa gttggggggag atcaagcagc catgcaaatg 600 ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgcg gaattgggata gagtgcattc agtgcattgc 660 gggcctctatg caccagggca gattgagagaa ccaaggggaa gtcgacatagc aggaactact 720 agtaacaatc agtatgggat agtatbaatc caactatccc agttagggaa agtcaagagg 780 atttataaa gatgatatc cctgggatba atataaatag taagaaatgta tagccctacc 840 agcatctcgg acatagaaca aggaaccaag gaacccctca ggaactatgt agaccoggtc 900 tataaaaatc taaagctcca gcaagctcca caggtaggtaa aaatatggat gacagaaacc 960 ttgttgttcc aaatgcgaa cccagatgtt aagactatct taaaagcatc gggaccagcg 1020 gctacacatg aagaatctgt gacagcatgt cagggagtag gtaggacccgg ccataaaggca 1080 agagtttttg gctgaagcgaat gagcccaatg acaaatctcag ctacccatbaa gattgcaagg 1140 ggcaatttta ggaaccaag aagatctgtt aagtgttcca atgtgtggca atgaaggcac 1200 accagccagaa atgtcagggc cctataggaa aagggtctgt ggaatctgtt ggaatctgtg 1260 caaccaaatg aagatctgtc tgaagtagaac gctaaatctt ttaggggaaagt ctggccctcc 1320 taacaaggga ggcagggaa ttctctcag agcagaccag agccaaacag agccaaacag 1380	



gagagcttca ggtctgggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440  
 aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcactctttg gcaacgaccc ctcgtcacaa 1500  
 taa 1503

5  
 <210> 139  
 <211> 1101  
 <212> DNA  
 <213> Human immunodeficiency virus

10  
 <300>  
 <302> TARBP2  
 <310> NM004178

15  
 <400> 139  
 atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gcgggctgcc tagtatagag 60  
 caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120  
 agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180  
 aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg cccagcaag 240  
 20 aaggcagcca agcacaaggc agctgagggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300  
 ctggagccgg ccctggagga cagcagttct ttttctcccc tagactcttc actgcctgag 360  
 gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420  
 aggagcccc ccatggaact gcagccccct gtctccccctc agcagtctga gtgcaacccc 480  
 gttggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc gggtgccgga gtacacagtg 540  
 25 acccaggagt ctgggcccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600  
 ttcattgaga ttgggagtgg cacttccaaa aaattggcaa agcggaatgc ggcggccaaa 660  
 atgctgcttc gagtgcacac ggtgcctctg gatgccggg atggcaatga ggtggagcct 720  
 gatgatgacc acttctccat tgggtgtggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780  
 ccaggttgca cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840  
 30 agttgctccc tgggctccct gggtgccctg ggccctgcct gctgccgtgt cctcagtgag 900  
 ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gagcctgagt 960  
 ggactctgcc agtgccctggt ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgtg tcatggctct 1020  
 gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccgcg gtgcctgca gtacctcaag 1080  
 atcatggcag gcagcaagtg a 1101

35  
 <210> 140  
 <211> 219  
 <212> DNA  
 <213> Human immunodeficiency virus

40  
 <300>  
 <302> TAT (HIV)  
 <310> U44023

45  
 <400> 140  
 atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcatc caggaagtca gcctaagact 60  
 gcttgtagca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccagtttg tttcataaca 120  
 aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180  
 50 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa 219

55  
 <210> 141  
 <211> 22  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

60  
 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang  
 (RIA) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz  
 ist

<400> 141  
ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die  
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142  
ucuuaacuuc uuuucgagau ggg 24

20 <210> 143  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz  
ist

30 <400> 143  
uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR  
1-Gens ist

45 <400> 144  
ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die  
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145  
augcaggugc ggccuucucu ggcu 24

<210> 146  
<211> 21

<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

5 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz  
ist

10 <400> 146  
ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

15 <210> 147  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die  
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

25 <400> 147  
uaacuucuuu ucgagauggg u 21

30 <210> 148  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

35 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.  
GFP-Sequenz ist

40 <400> 148  
ccacaugaag cagcacgacu uc 22

45 <210> 149  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

55 <400> 149  
gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

60 <210> 150  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

<220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

	<400> 150	
5	ccacaugaag cagcagcagu u	21
	<210> 151	
	<211> 21	
	<212> RNA	
10	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
	antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die	
15	komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 151	
	gucgugcugc uucauguggu c	21
20		
	<210> 152	
	<211> 24	
	<212> RNA	
25	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
	antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die	
	komplementär zur MDR-1-Sequenz ist	
30	<400> 152	
	uacagcaagc cuggaaccua uagc	24
35		
	<210> 153	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
40	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang	
	(K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der	
	Neomycin-Sequenz ist	
45	<400> 153	
	acaggaugag gaucguuucg ca	22
50		
	<210> 154	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
55	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
	antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die	
	komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
60	<400> 154	
	uqcqaaacqa uccucauccu qu	22

5 <210> 155  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz  
 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
 (K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der  
 Neomycin-Sequenz ist  
 10 <400> 155  
 gaugaggauc guuucgcaug a 21  
 15 <210> 156  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz  
 20 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist  
 25 <400> 156  
 augcgaaacg uccucaucc u 21  
 30 <210> 157  
 <211> 24  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz  
 <220>  
 35 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
 (K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der  
 Neomycin-Sequenz ist  
 <400> 157  
 40 acaggauag gaucguuucg caug 24  
 <210> 158  
 <211> 24  
 45 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz  
 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
 50 antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die  
 komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist  
 <400> 158  
 55 ugcgaaacga uccucauccu gucu 24  
 <210> 159  
 <211> 24  
 <212> RNA  
 60 <213> Künstliche Sequenz  
 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159  
gaagucgugc ugcucaugu gguc 24

10 <210> 160  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur  
Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160  
cuucuccgcc ucacaccgcu gcaa 24

25 <210> 161  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die  
komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

35 <400> 161  
gcagcggugu gaggcggaga ag 22

40 <210> 162  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

50 <400> 162  
aagucgugcu gcucaugug g 21

55 <210> 163  
<211> 23  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163  
aagucgugcu gcucaugug guc 23

	<210> 164	
	<211> 20	
5	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
10	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 164	
15	ccacaugaag cagcacgacu	20
	<210> 165	
	<211> 22	
	<212> RNA	
20	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
25	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 165	
	agucgugcug cuucaugugg uc	22
30	<210> 166	
	<211> 20	
	<212> RNA	
35	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
40	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 166	
	agucgugcug cuucaugugg	20
45	<210> 167	
	<211> 24	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
50	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
55	<400> 167	
	ccacaugaag cagcacgacu ucuu	24
60	<210> 168	
	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	

<220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168  
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169  
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170  
aaguuaaaaau ucccguccgu au 22

40 <210> 171  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171  
ugauagcgac gggaauuuua ac 22

55 <210> 172  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
EGFR-Sequenz ist



<400> 172  
agugugaucc aagcugucc aa 22

5 <210> 173  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

15 <400> 173  
uugggacagc uuggaucaca cuuu 24

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/055693 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C12N 15/11,  
A61K 31/713, C12N 15/88, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE  
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE  
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE  
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **RIBOPHARMA AG** [DE/DE]; Universitätsstrasse  
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KREUTZER, Roland**

[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).  
**LIMMER, Stephan** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,  
95447 Bayreuth (DE). **ROST, Sylvia** [DE/DE]; Univer-  
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). **HADWIGER,**  
**Philipp** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth  
(DE).

(74) Anwalt: **GASSNER, Wolfgang**; Nägelsbachstrasse 49a,  
91052 Erlangen (DE).

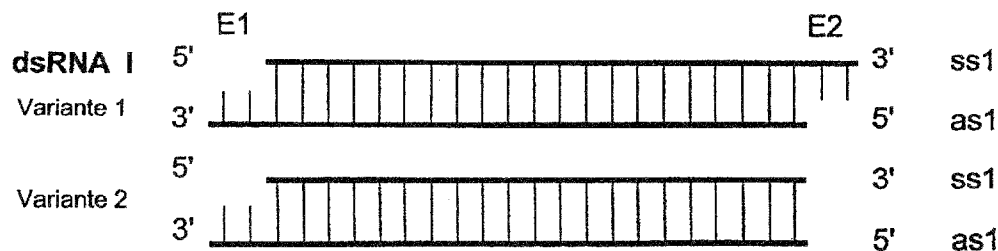
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINES ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

WO 02/055693 A3



OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

**(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen**

**Recherchenberichts:**

17. Juli 2003

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/00152

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12 February 1998 (1998-02-12) the whole document ---	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ()) 1 July 1999 (1999-07-01) the whole document ---	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 2003

Date of mailing of the international search report

27/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Armandola, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/00152

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 1, 31 March 2000 (2000-03-31), pages 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 the whole document	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 3, 28 April 2000 (2000-04-28), pages 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 figure 1	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 90, no. 4, 1 June 1990 (1990-06-01), pages 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 the whole document	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, vol. 6, November 2000 (2000-11), pages 1077-187, XP002226361 the whole document	1-240
Y,P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, vol. 293, no. 5531, 3 August 2001 (2001-08-03), pages 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 the whole document	1-240

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/00152

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, vol. 15, no. 2, 15 January 2001 (2001-01-15), pages 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 the whole document ----	1-240
A	WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20 January 1994 (1994-01-20) -----	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/00152

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0044895	A	03-08-2000	DE 19956568 A1	17-08-2000
			AT 222953 T	15-09-2002
			AU 3271300 A	18-08-2000
			WO 0044895 A1	03-08-2000
			DE 10080167 D2	28-02-2002
			DE 50000414 D1	02-10-2002
			EP 1144623 A1	17-10-2001
			EP 1214945 A2	19-06-2002
WO 9805770	A	12-02-1998	DE 19631919 A1	12-02-1998
			WO 9805770 A2	12-02-1998
			EP 0918853 A2	02-06-1999
WO 9932619	A	01-07-1999	AU 743798 B2	07-02-2002
			AU 1938099 A	12-07-1999
			CA 2311999 A1	01-07-1999
			EP 1042462 A1	11-10-2000
			JP 2002516062 T	04-06-2002
			WO 9932619 A1	01-07-1999
WO 0044914	A	03-08-2000	AU 2634800 A	18-08-2000
			EP 1147204 A1	24-10-2001
			WO 0044914 A1	03-08-2000
			US 2002114784 A1	22-08-2002
WO 9401550	A	20-01-1994	AT 171210 T	15-10-1998
			AU 4770093 A	31-01-1994
			CA 2139319 A1	20-01-1994
			CZ 9403332 A3	12-07-1995
			DE 69321122 D1	22-10-1998
			EP 0649467 A1	26-04-1995
			FI 946201 A	30-12-1994
			HU 69981 A2	28-09-1995
			JP 8501928 T	05-03-1996
			NO 945020 A	28-02-1995
			NZ 255028 A	24-03-1997
			PL 307025 A1	02-05-1995
			WO 9401550 A1	20-01-1994

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12. Februar 1998 (1998-02-12) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ( ) 1. Juli 1999 (1999-07-01) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument	1-240



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Januar 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/01/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Armandola, E



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 1, 31. März 2000 (2000-03-31), Seiten 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 das ganze Dokument	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 3, 28. April 2000 (2000-04-28), Seiten 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 Abbildung 1	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, Bd. 90, Nr. 4, 1. Juni 1990 (1990-06-01), Seiten 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 das ganze Dokument	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, Bd. 6, November 2000 (2000-11), Seiten 1077-187, XP002226361 das ganze Dokument	1-240
Y,P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, Bd. 293, Nr. 5531, 3. August 2001 (2001-08-03), Seiten 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 das ganze Dokument	1-240

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y,P	ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, Bd. 15, Nr. 2, 15. Januar 2001 (2001-01-15), Seiten 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 das ganze Dokument	1-240
A	WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20. Januar 1994 (1994-01-20)	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0044895	A	03-08-2000	DE 19956568 A1	17-08-2000
			AT 222953 T	15-09-2002
			AU 3271300 A	18-08-2000
			WO 0044895 A1	03-08-2000
			DE 10080167 D2	28-02-2002
			DE 50000414 D1	02-10-2002
			EP 1144623 A1	17-10-2001
			EP 1214945 A2	19-06-2002
WO 9805770	A	12-02-1998	DE 19631919 A1	12-02-1998
			WO 9805770 A2	12-02-1998
			EP 0918853 A2	02-06-1999
WO 9932619	A	01-07-1999	AU 743798 B2	07-02-2002
			AU 1938099 A	12-07-1999
			CA 2311999 A1	01-07-1999
			EP 1042462 A1	11-10-2000
			JP 2002516062 T	04-06-2002
			WO 9932619 A1	01-07-1999
WO 0044914	A	03-08-2000	AU 2634800 A	18-08-2000
			EP 1147204 A1	24-10-2001
			WO 0044914 A1	03-08-2000
			US 2002114784 A1	22-08-2002
WO 9401550	A	20-01-1994	AT 171210 T	15-10-1998
			AU 4770093 A	31-01-1994
			CA 2139319 A1	20-01-1994
			CZ 9403332 A3	12-07-1995
			DE 69321122 D1	22-10-1998
			EP 0649467 A1	26-04-1995
			FI 946201 A	30-12-1994
			HU 69981 A2	28-09-1995
			JP 8501928 T	05-03-1996
			NO 945020 A	28-02-1995
			NZ 255028 A	24-03-1997
			PL 307025 A1	02-05-1995
			WO 9401550 A1	20-01-1994

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet  
20 ist.

102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder  
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

- 5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei  
10 zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei  
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei  
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei  
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei  
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei  
25 die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei  
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei  
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-  
nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar  
ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-  
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige  
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,  
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten  
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang  
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)  
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des  
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als  
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-  
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise  
überlappen oder aneinander grenzen.  
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,  
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese  
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von  
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-  
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-



ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus  
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-  
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen  
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt  
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-  
dien, exprimiert wird.

20

136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-  
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid  
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-  
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.  
10

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-  
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.  
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
- 20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
- 25 men ist.
160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-
- 30 reicht wird.
161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen  
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das  
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert  
20 sind.

180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.  
25

181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische  
30 Verknüpfung erhöht wird.

182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die  
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die  
chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder  
10 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die  
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die  
chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

20

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die  
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur  
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die  
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.



190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

30 196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30 209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

20

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet  
20 ist.

222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder  
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei  
10 zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei  
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem  
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-  
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

20

237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei  
25 die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei  
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar  
ist.



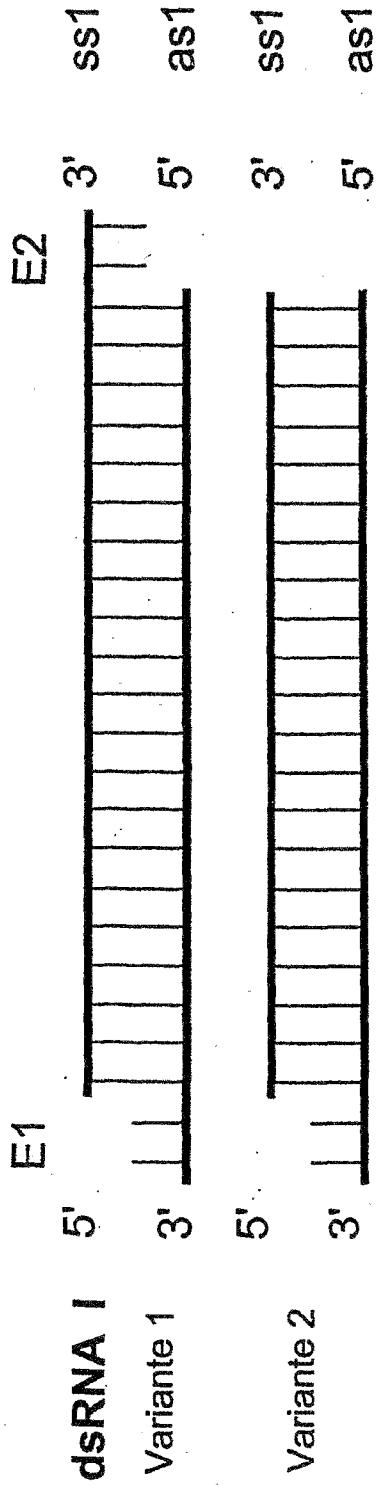


Fig. 1a

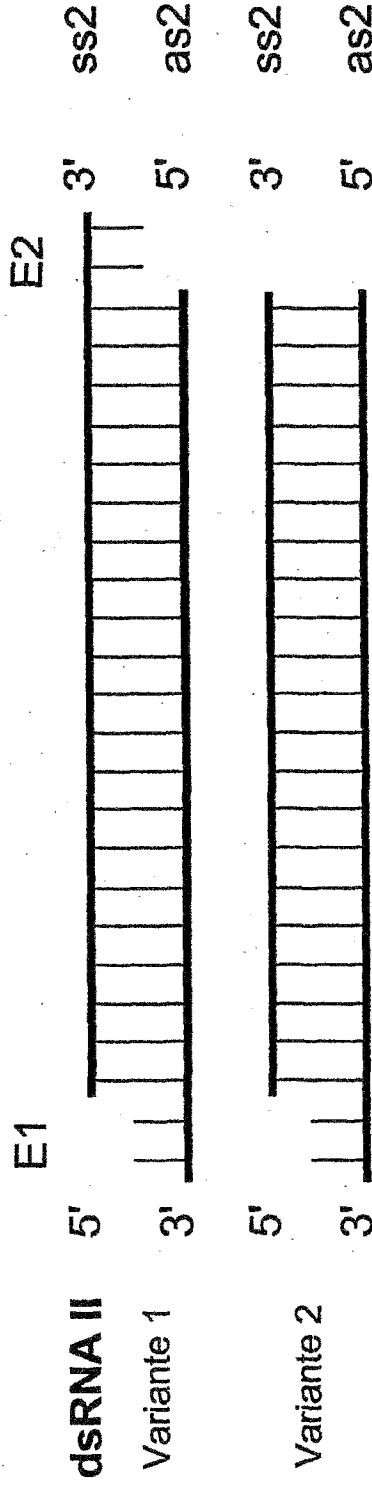


Fig. 1b

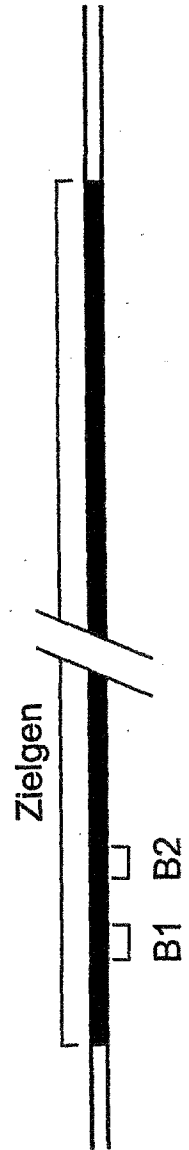


Fig. 2

2/20

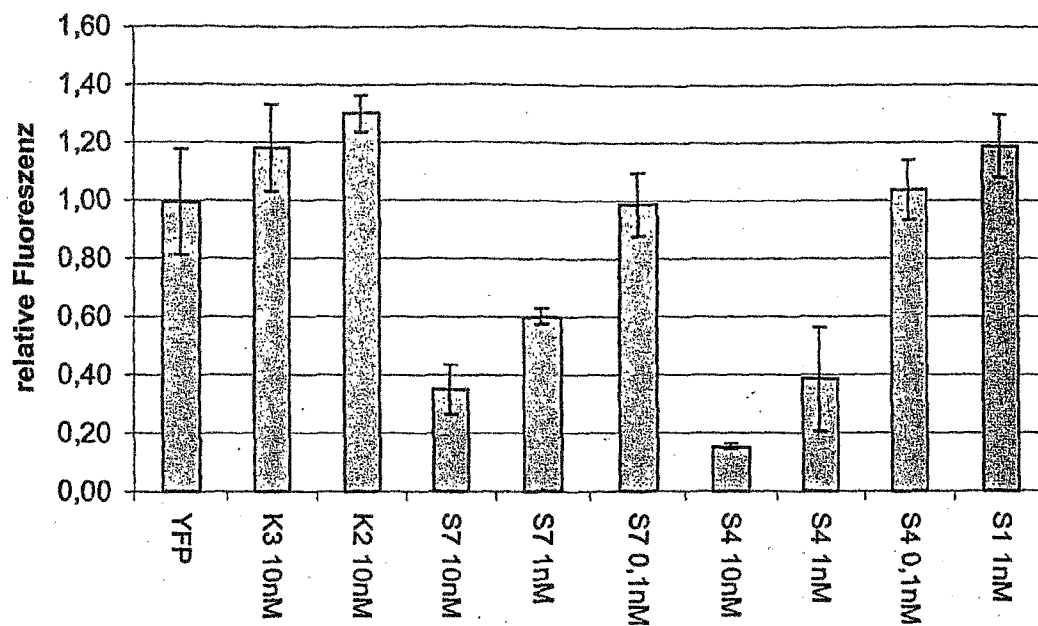


Fig. 3

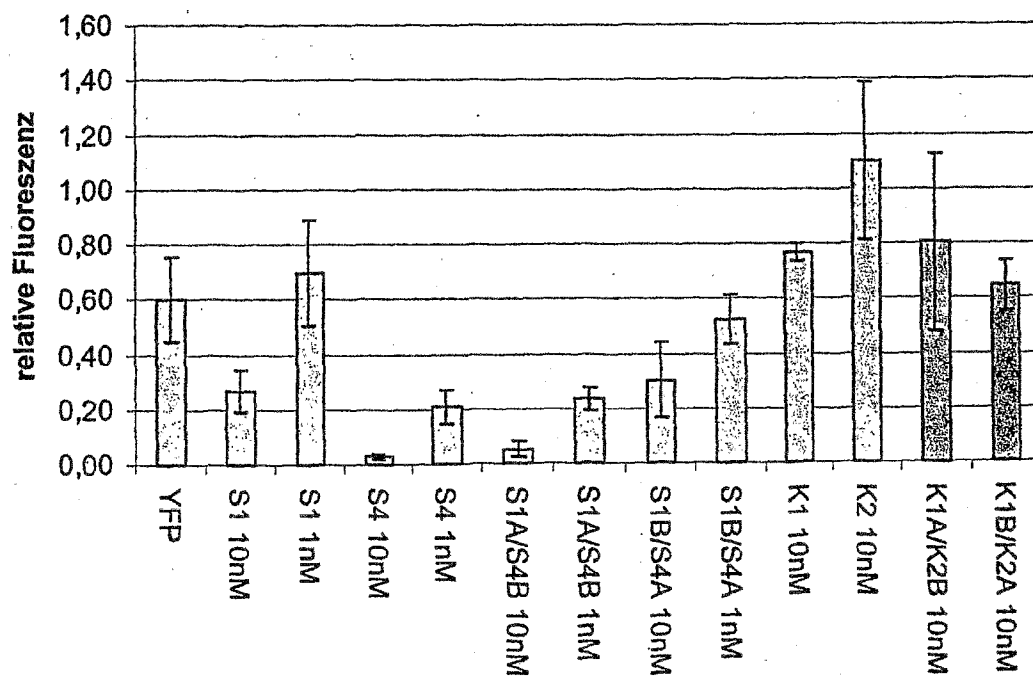


Fig. 4

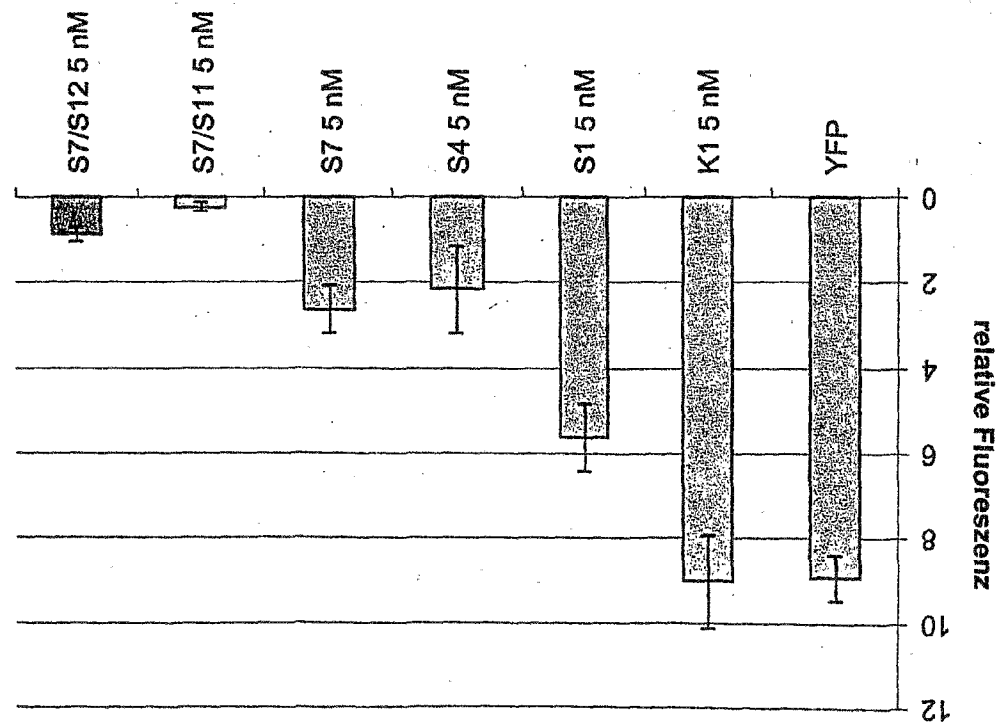


Fig. 5

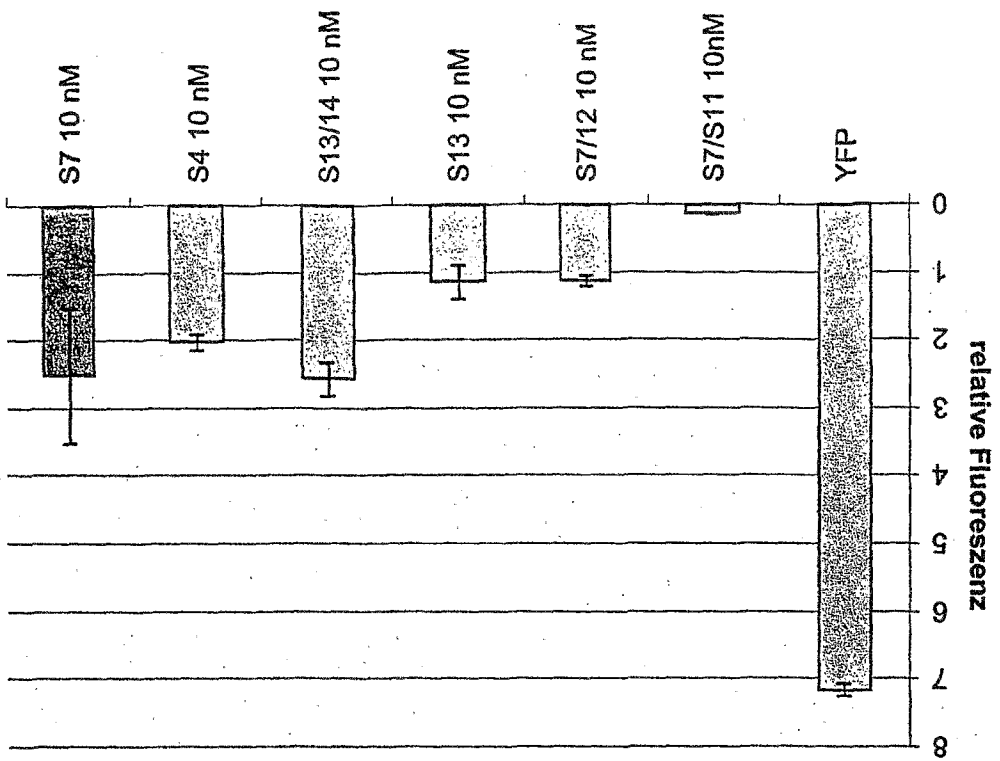


Fig. 6

4/20

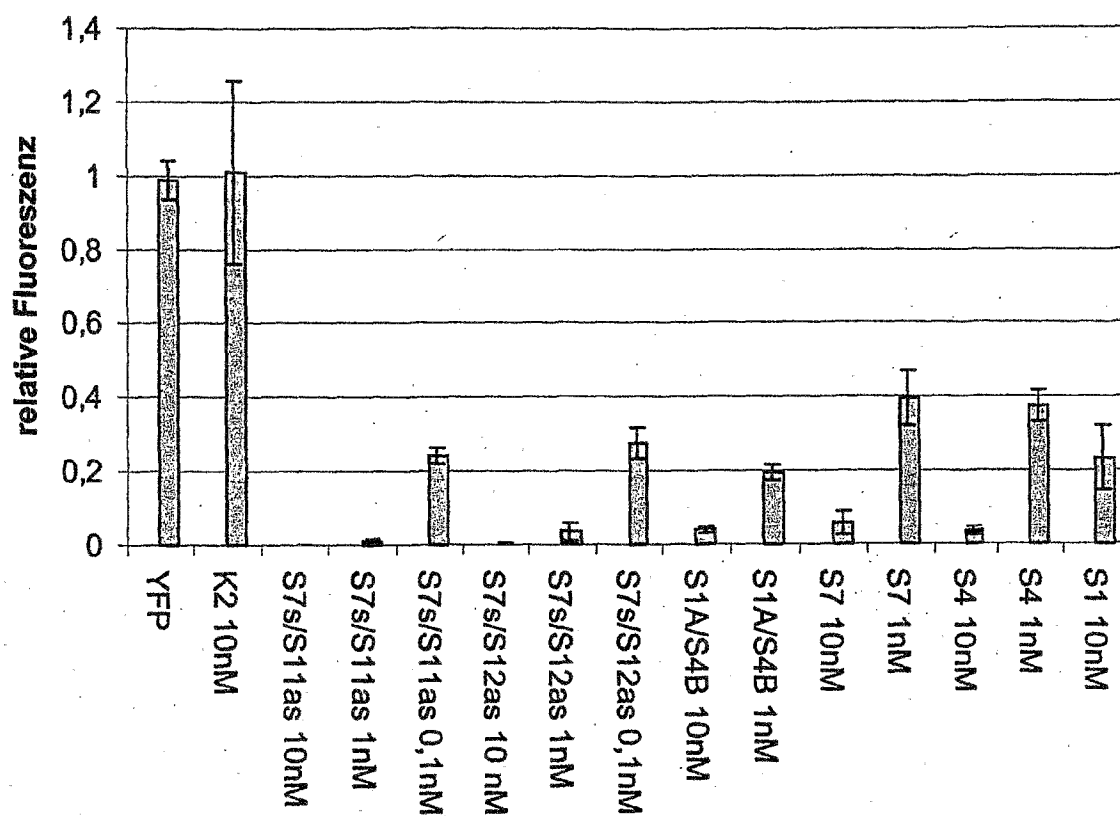


Fig. 7

5/20

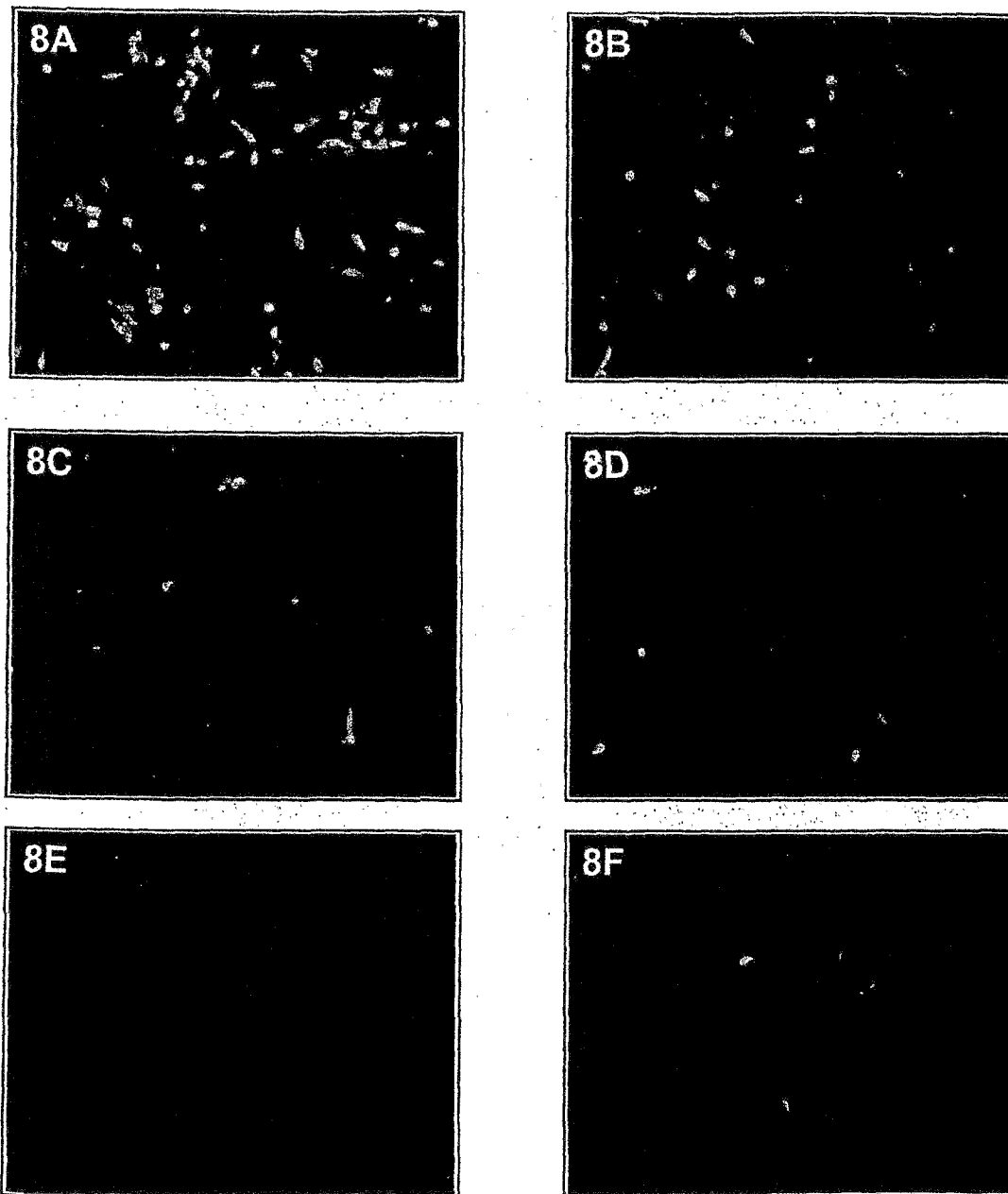


Fig. 8

6/20

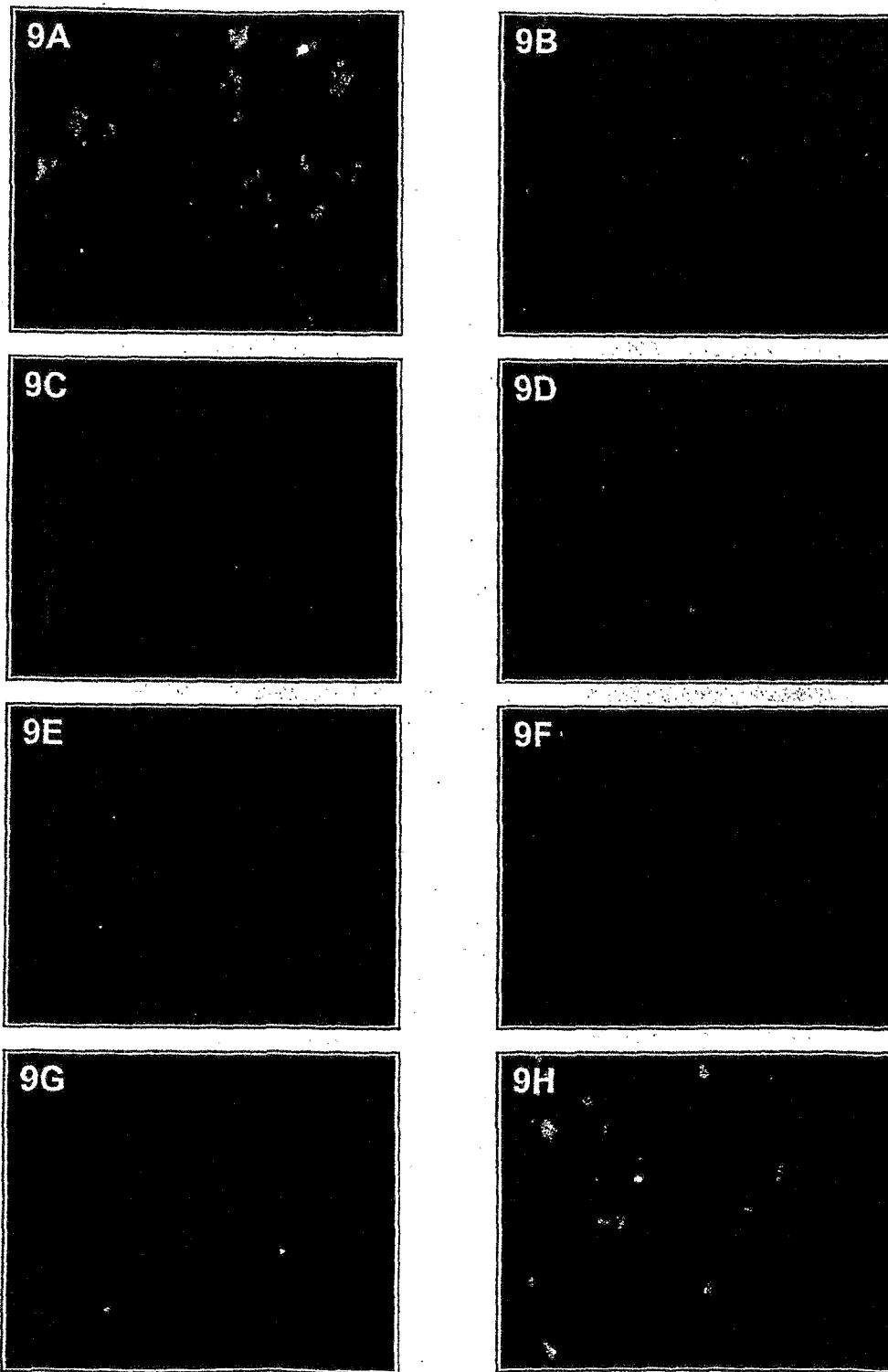


Fig. 9

7/20

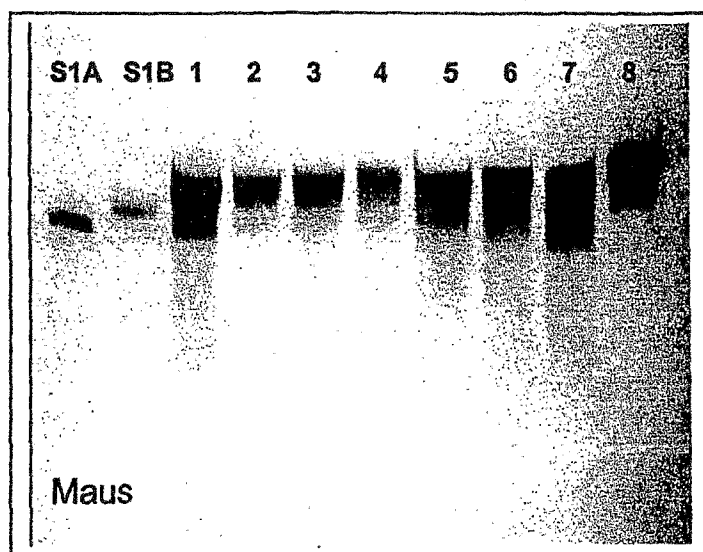


Fig. 10



Fig. 11

8/20

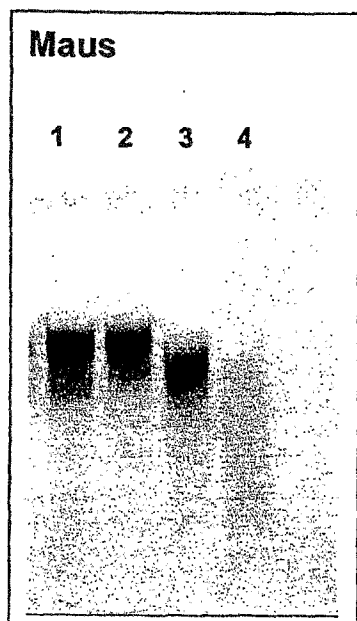


Fig. 12

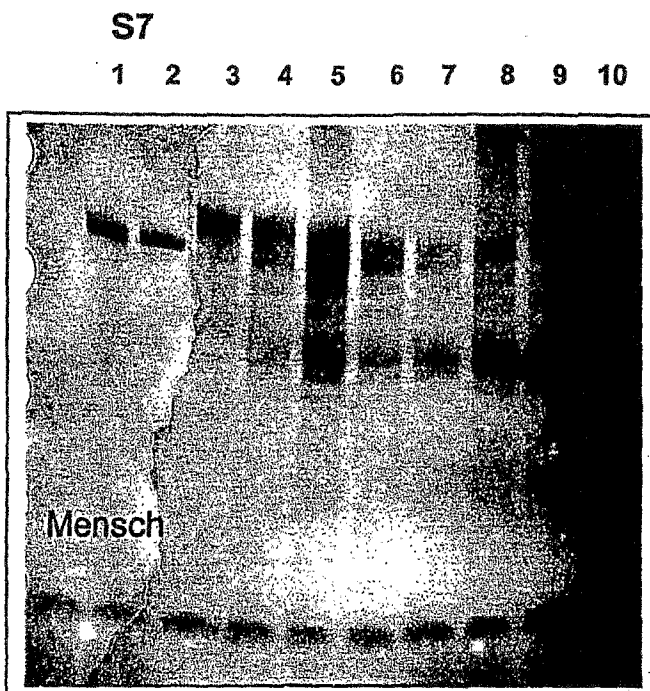


Fig. 13

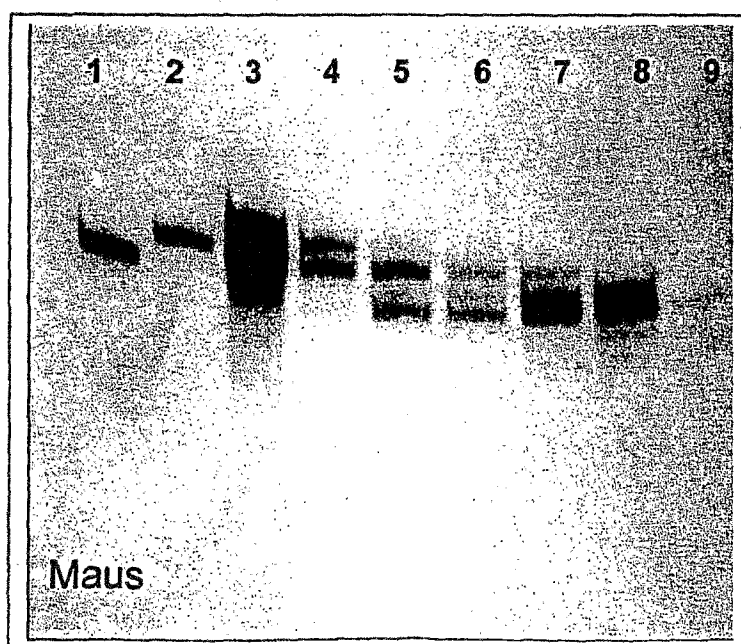


Fig. 14



9/20

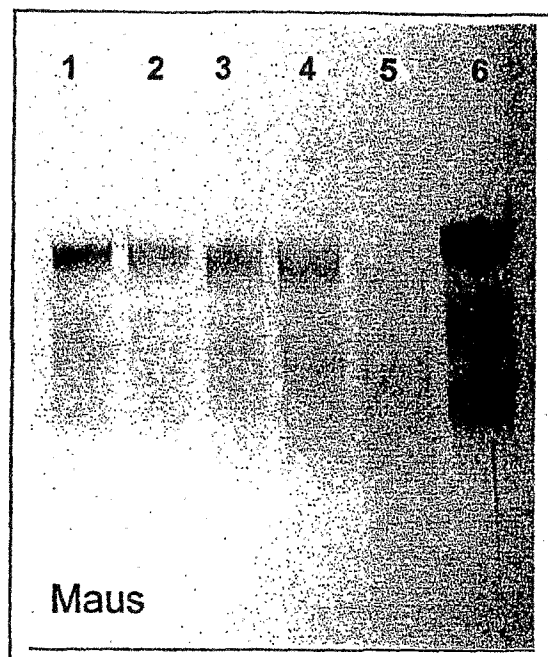


Fig. 15

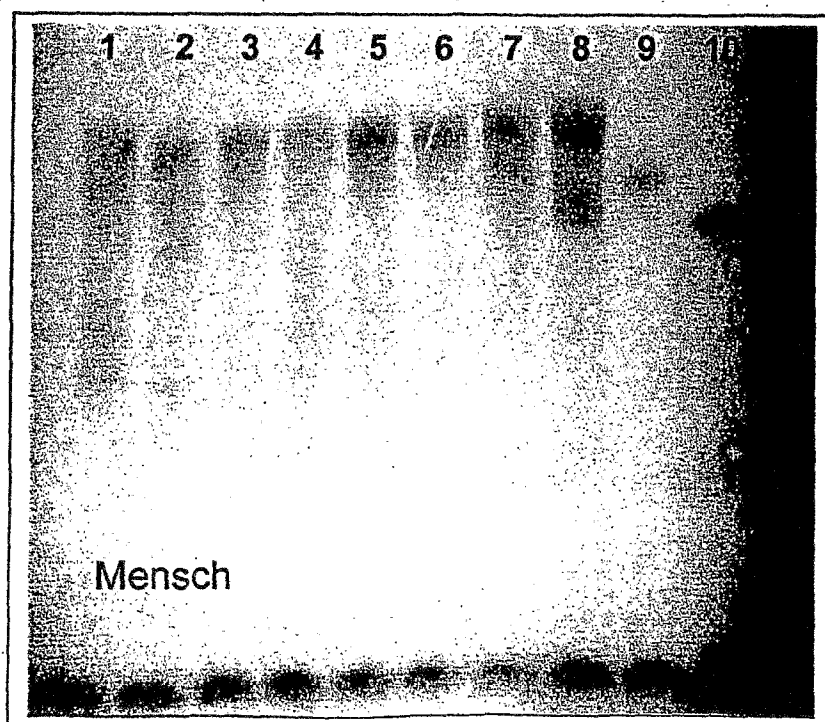


Fig. 16

10/20

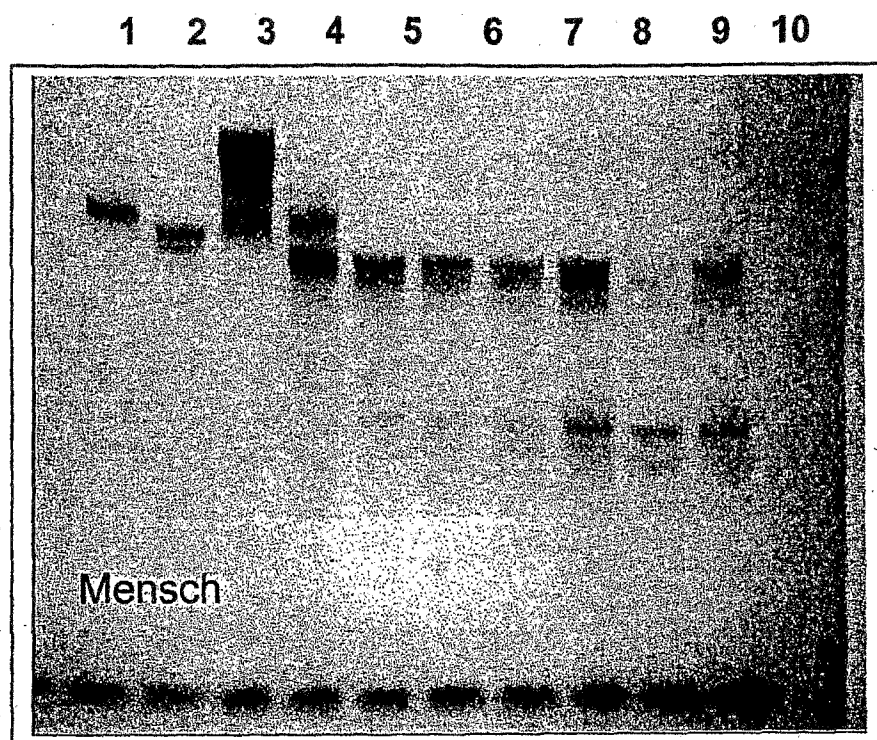


Fig. 17

11/20

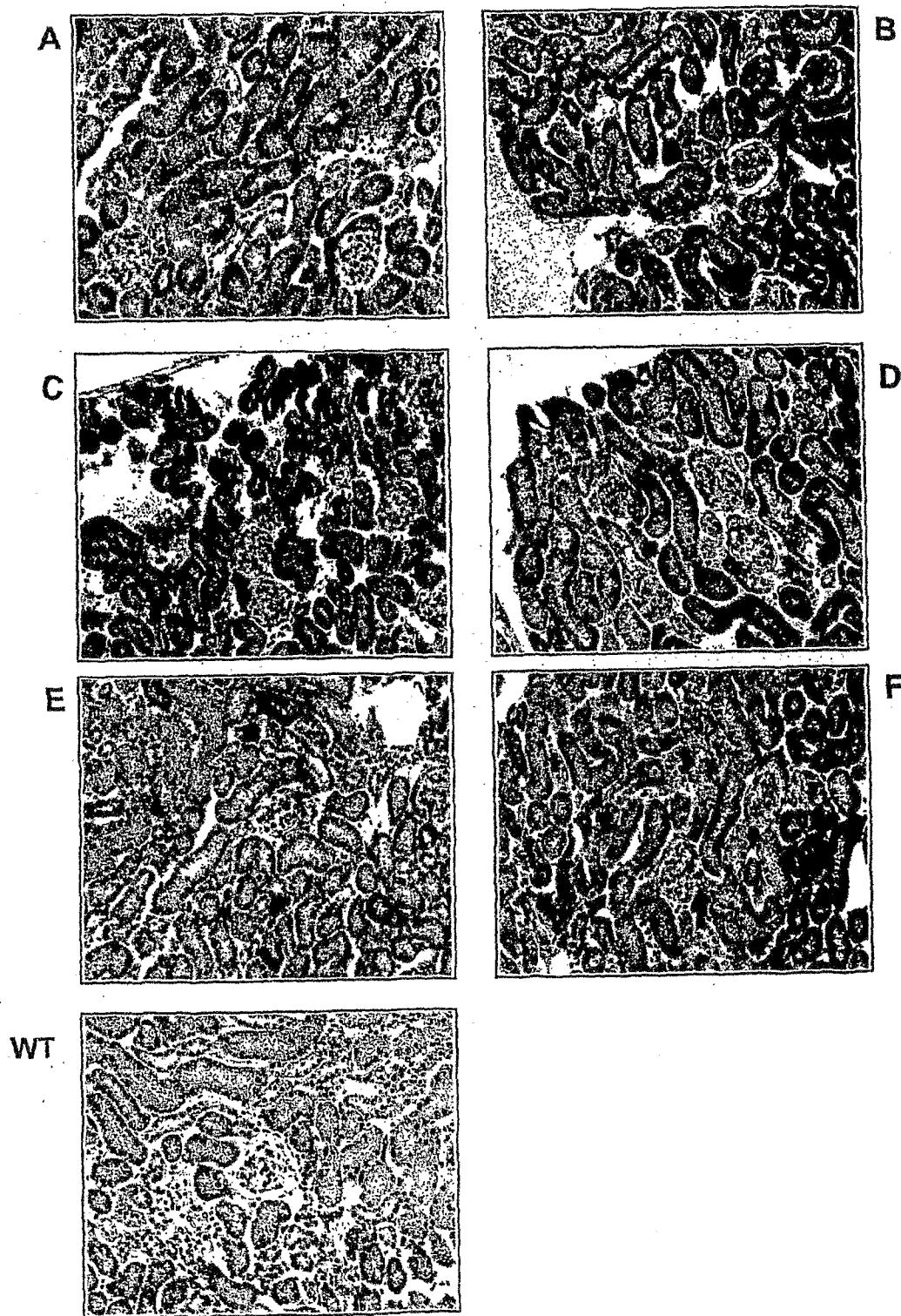


Fig. 18

12/20

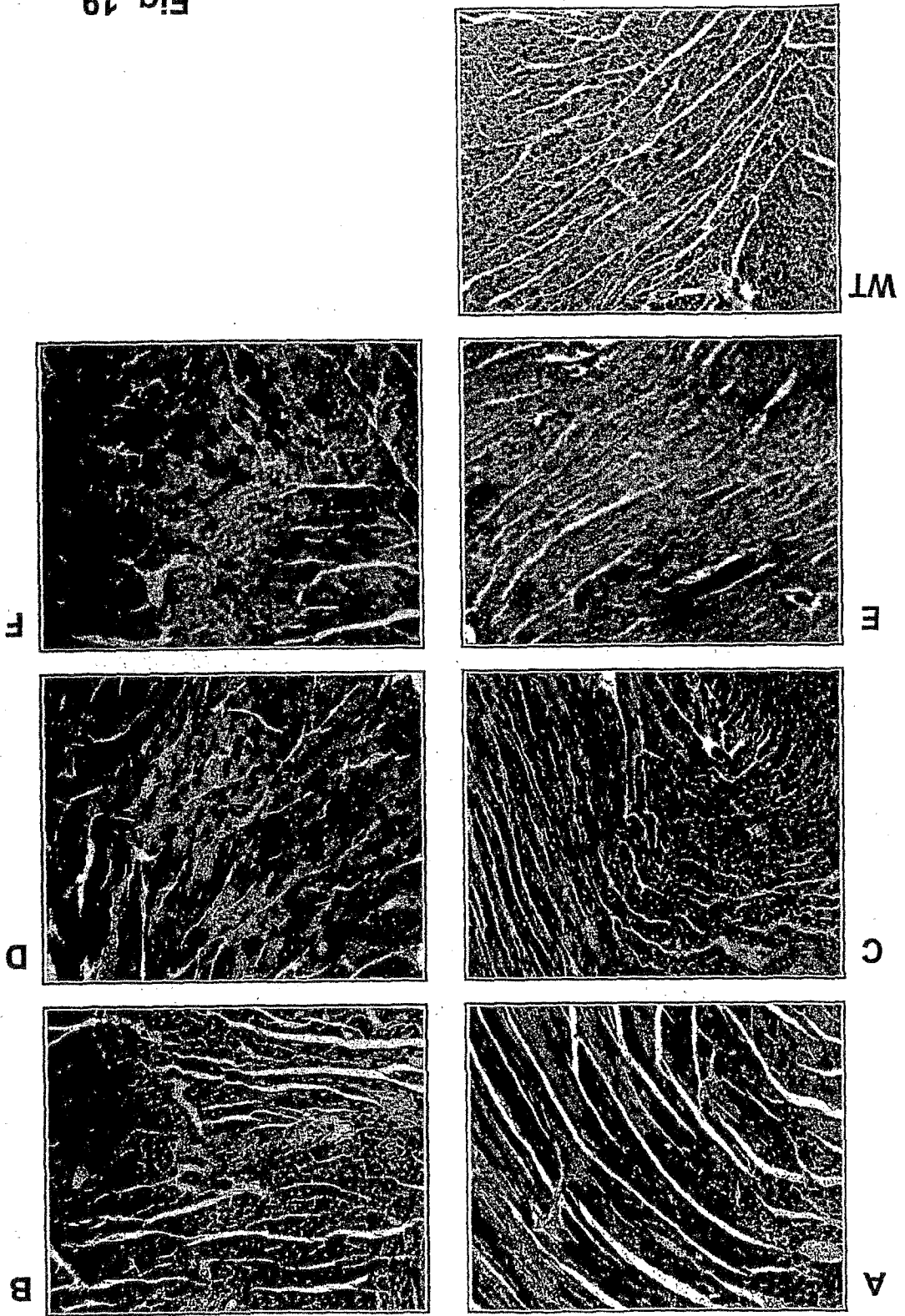


Fig. 19

13/20

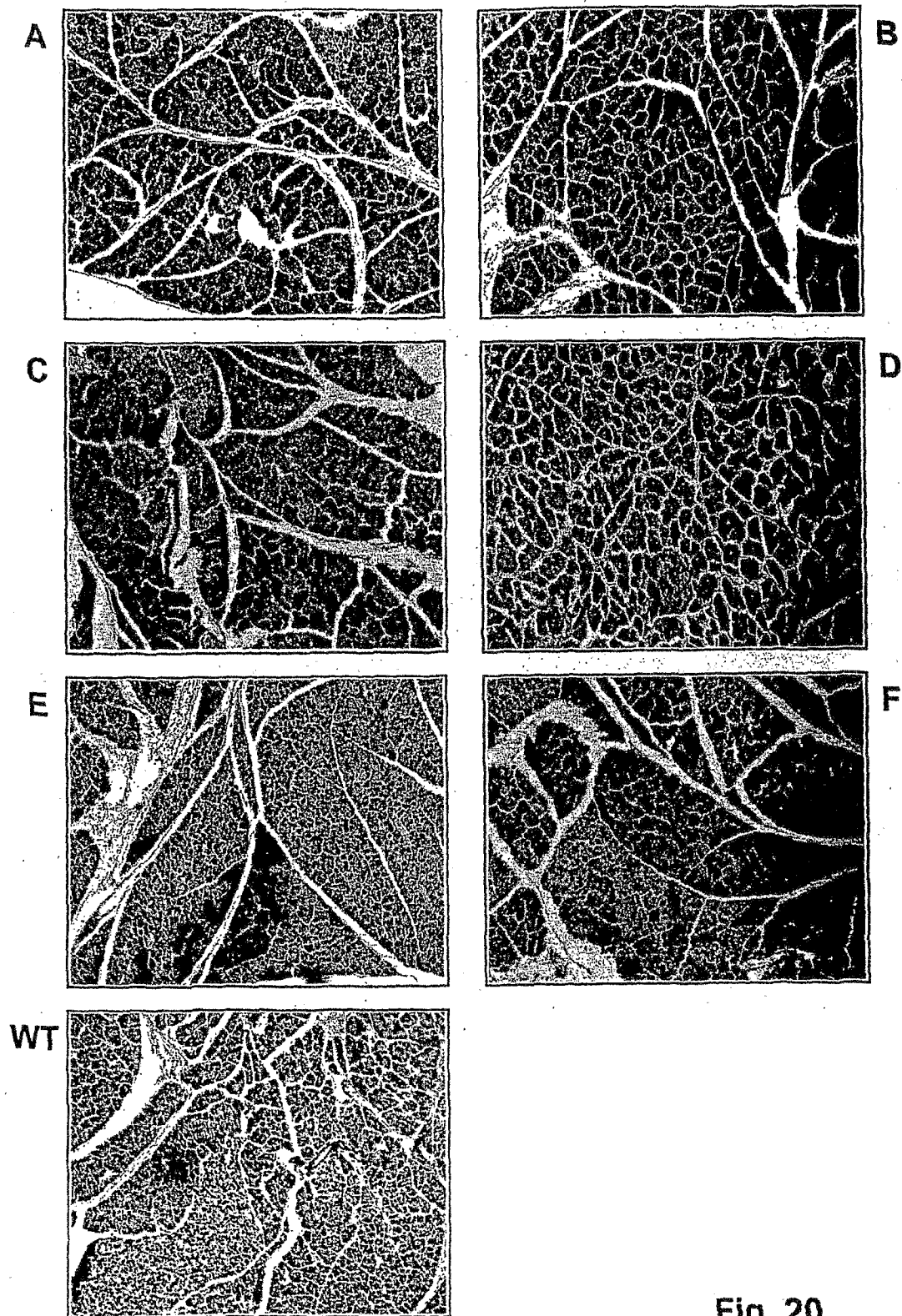
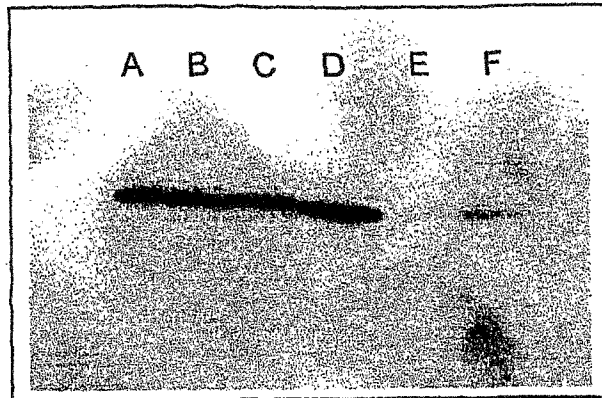
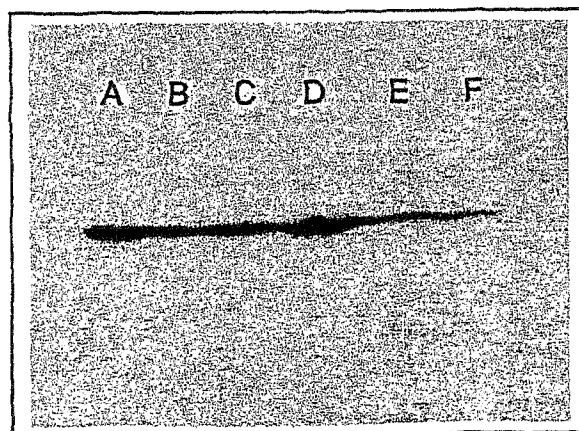


Fig. 20

14/20



**Fig. 21**



**Fig. 22**

15/20

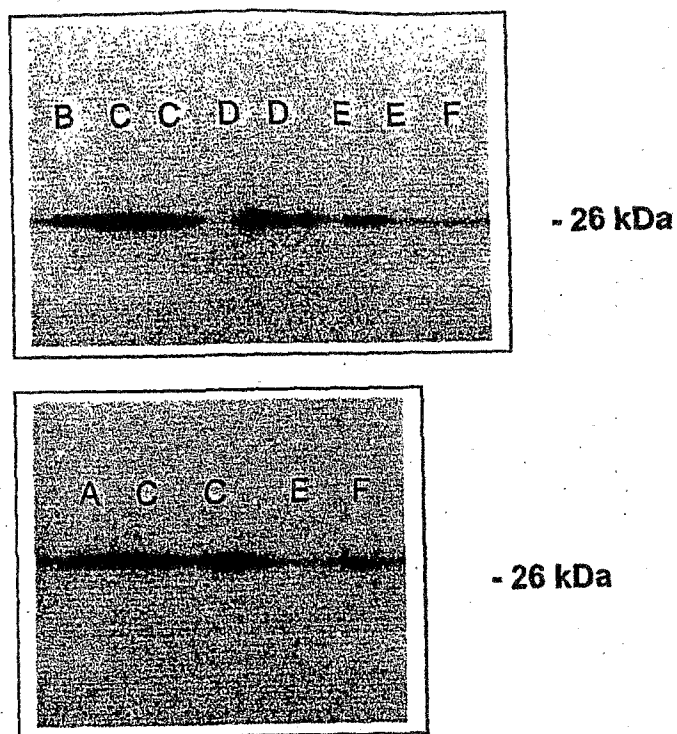


Fig. 23

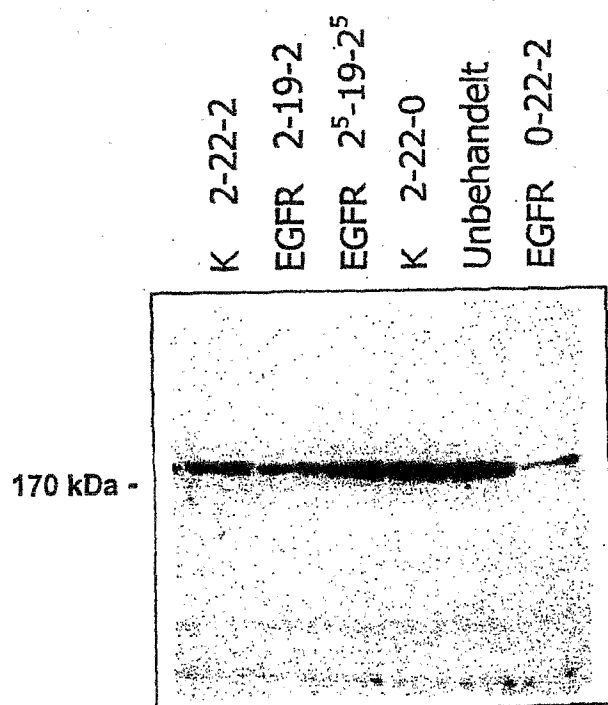


Fig. 24

16/20

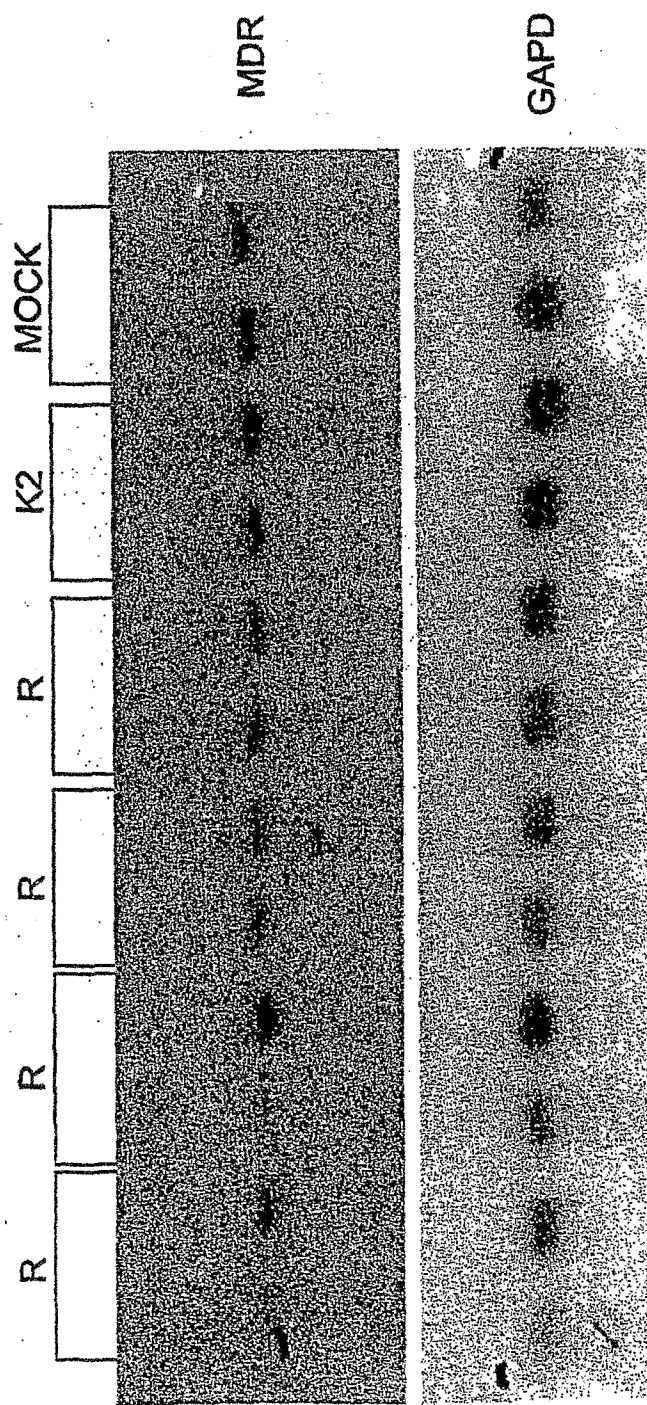


Fig. 25a



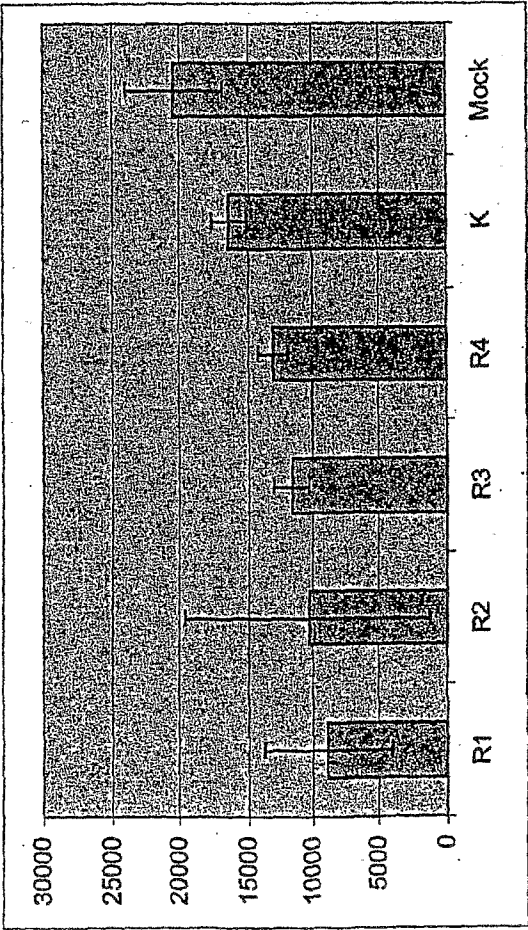


Fig. 25b

18/20

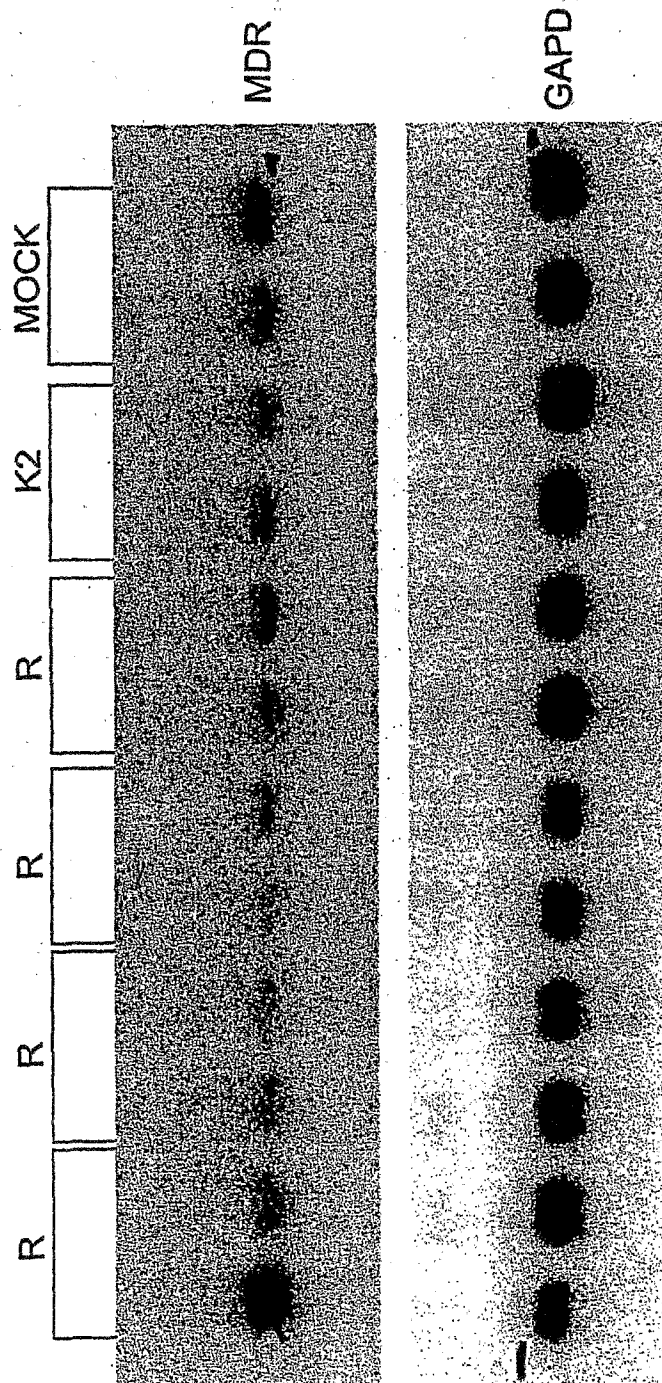


Fig. 26a

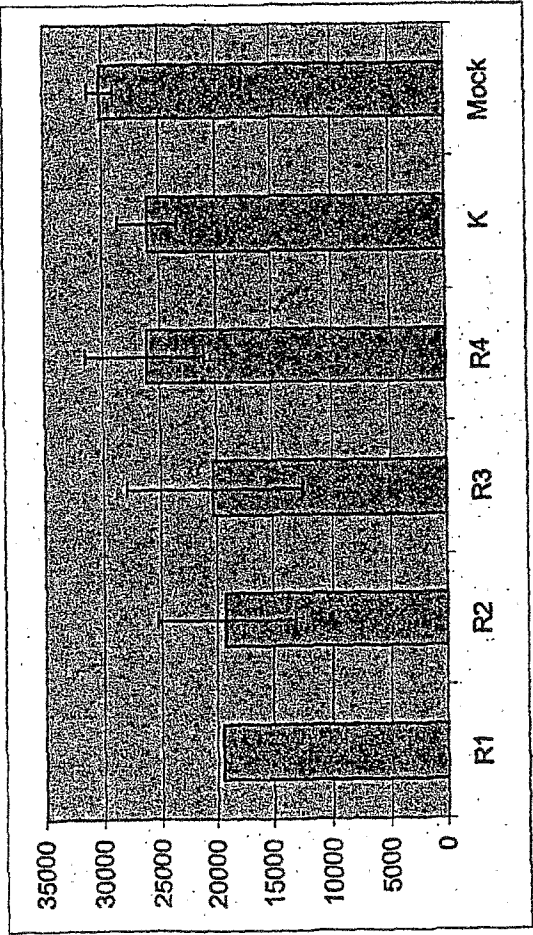


Fig. 26b

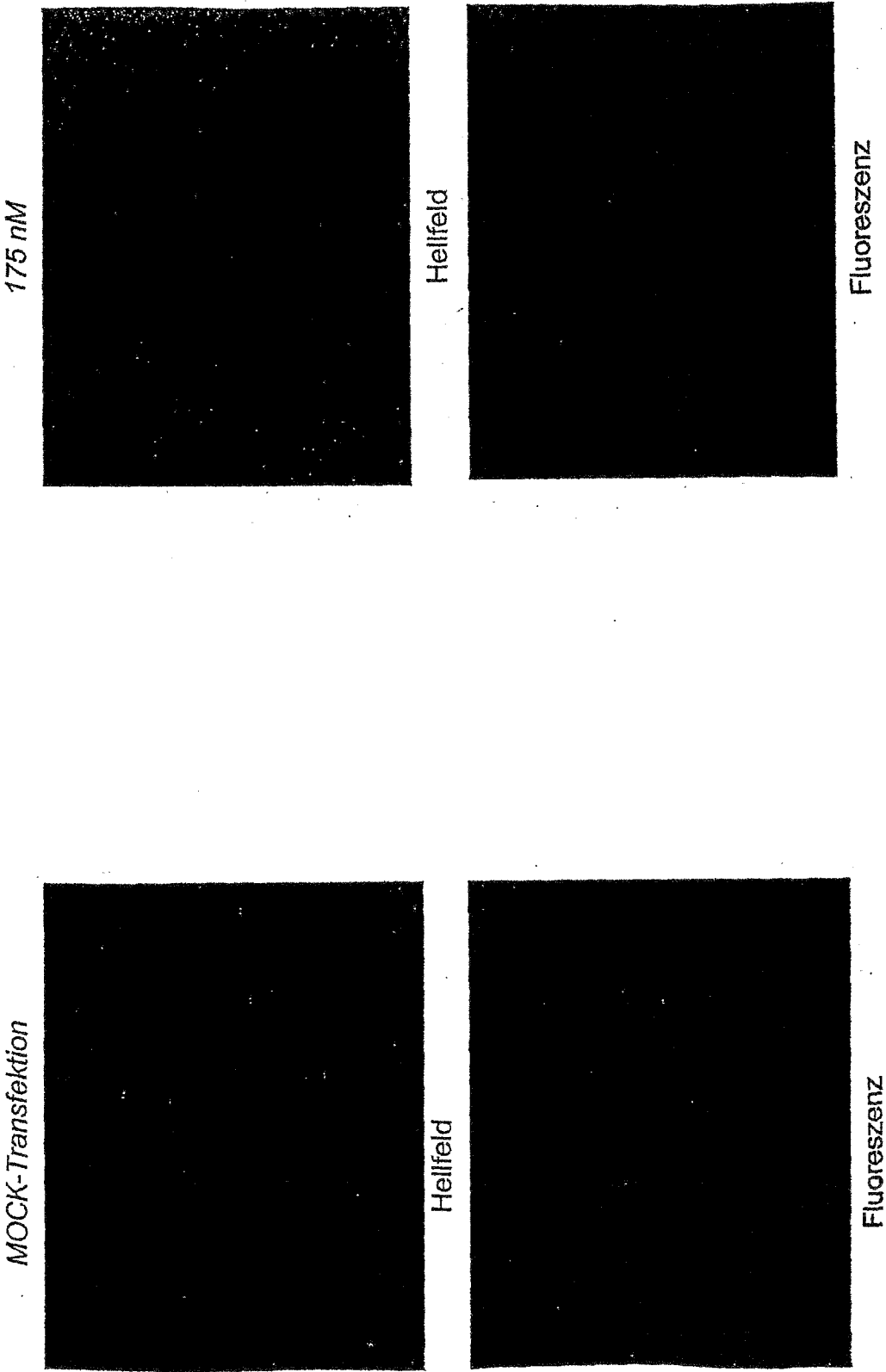


Fig. 27

## SEQUENZPROTOKOLL

&lt;110&gt; Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression  
eines Zielgens

&lt;130&gt;

10 &lt;140&gt;

&lt;141&gt;

&lt;160&gt; 142

15 &lt;170&gt; PatentIn Ver. 2.1

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 2955

&lt;212&gt; DNA

20 &lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; Eph A1

&lt;310&gt; NM00532

25

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; ephrin A1

&lt;310&gt; NM00532

30 &lt;400&gt; 1

```
atggagcggc gctggcccct ggggctaggg ctgggtgctgc tgctctgcgc cccgctgccc 60
ccggggggcgc gcgccaaagga agttactctg atggacacaa gcaaggcaca gggagagctg 120
ggctggctgc tggatcccc aaaagatggg tggagtgaac agcaacagat actgaatggg 180
acacccctct acatgtacca ggactgcca atgcaaggac gcagagacac tgaccactgg 240
35 ctctgcctcca attggatcta ccggggggag gaggtctccc gcgtccacgt ggagctgcag 300
ttcaccgtgc gggactgcaa gagtttccct gggggagccg ggcctctggg ctgcaaggag 360
accttcaacc ttctgtacat ggagagtgc caggatgtgg gcattcagct ccgacggccc 420
ttgttccaga aggtaaccac ggtggctgca gaccagagct tcaccattcg agaccctgcg 480
tctggctccg tgaagctgaa tgtggagcgc tgctctctgg gccgcctgac ccgccgtggc 540
40 ctctacctcg ctttccacaa cccgggtgcc tgtgtggccc tgggtgtctgt ccgggtcttc 600
taccagcgct gtccctgagac cctgaatggc ttggcccaat tcccagacac tctgcctggc 660
cccgctgggt tgggtggaagt ggcggggcacc tgcttgcccc acgcgcgggc cagccccagg 720
ccctcaggctg caccocgcac gactgcagc cctgatggcg agtggctggt gcctgtagga 780
cggtgccact gtgagcctgg ctatgaggaa ggtggcagtg gcgaagcatg tgttgctgc 840
45 cctagcggct cctaccggat ggacatggac acacccatt gtctcacgtg cccccagcag 900
agcactgctg agtctgaggg ggcaccatc tgtacctgtg agagcggcca ttacagagct 960
ccgggggagg gcccccagggt ggcatgcaca ggtccccct cggccccccg aaacctgagc 1020
ttctctgcct cagggactca gctctccctg cgttgggaac cccagcaga tacgggggga 1080
cgccaggatg tcagatacag tgtgaggtgt tcccagtgtc agggcacagc acaggacggg 1140
50 gggccctgcc agccctgtgg ggtgggcgtg cacttctcgc cggggggccc ggcgctcacc 1200
acacctgcag tgcattgtcaa tggccttgaa ccttatgcca actacacctt taatgtggaa 1260
gccccaaatg gagtgtcagg gctgggcagc tctggccatg ccagcacctc agtcagcatc 1320
agcatggggc atgcagagtc actgtcaggc ctgtctctga gactggtgaa gaaagaaccg 1380
aggcaactag agctgacctg ggcggggctc cggccccgaa gccctggggc gaacctgacc 1440
55 tatgagctgc acgtgctgaa ccaggatgaa gaacggtacc agatggttct agaaccagg 1500
gtcttgctga cagagctgca gcctgacacc acatacatcg tcagagtccg aatgctgacc 1560
ccactgggtc ctggcccttt ctcccctgat catgagtttc ggaccagccc accagtgtcc 1620
aggggcctga ctggaggaga gattgtagcc gtcattcttg ggctgctgct tgggtgagcc 1680
ttgtgcttg ggattctcgt tttccggtcc aggagagccc agcggcagag gcagcagagg 1740
60 cagtgaccg cgccaccgat gtggatcgag aggacaagct gtgctgaagc cttatgtggt 1800
acctccaggc ataccaggac cctgcacagg gagccttga ctttaccggg aggcgtgtct 1860
aattttcctt cccgggagct tgatccagcg tggctgatgg tggacactgt cataggagaa 1920
```

[illegible]

5 ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcgg agcaggagag 1980  
 tttggggagg tgtacaaggg catgctgaag acatcctcgg ggaagaagga ggtgccgggtg 2040  
 gccatcaaga cgctgaaagc cggctacaca gagaagcagc gaggtagactt cctcggcgag 2100  
 gccggcatca tggggccagtt cagccaccac aacatcatcc gcctagaggg cgtcatctcc 2160  
 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagttc 2220  
 cttcggggaga aggatggcga gttcagcgtg ctgcagctgg tgggcatgct gcggggcatc 2280  
 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgacct ggctgcccgc 2340  
 aacatcctcg tcaacagcaa cctggtctgc aaggtgtctg actttggcct gtcccgcgtg 2400  
 ctggaggacg accccgaggg cacctacacc accagtggcg gcaagatccc catccgctgg 2460  
 10 accgccccgg agggcatttc ctaccggaag ttcacctctg ccagcgacgt gtggagcttt 2520  
 ggcattgtca tgtgggaggt gatgacctat ggcgagcggc cctactggga gttgtccaac 2580  
 cacgaggtga tgaagccat caatgatggc ttccggctcc ccacacccat ggactgcccc 2640  
 tccgccatct accagctcat gatgcagtgc tggcagcagg agcgtgcccc ccgccccaa 2700  
 ttcgctgaca tcgtcagcat cctggacaag ctcctcgtg cccctgactc cctcaagacc 2760  
 15 ctggctgact ttgacccccg cgtgtctatc cggctcccca gcacgagcgg ctccgagggg 2820  
 gtgccctttc gcacgggtgtc cgagtggctg gagtccatca agatgcagca gtatacggag 2880  
 cacttcatgg cggccggcta cactgccatc gagaagggtg tgcagatgac caacgacgac 2940  
 atcaagagga ttgggggtgc gctgcccggc caccagaagc gcatcgccta cagcctgctg 3000  
 ggactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 3042  
 20  
 <210> 3  
 <211> 2953  
 <212> DNA  
 25 <213> Homo sapiens  
 <300>  
 <302> ephrin A3  
 <310> NM005233  
 30  
 <400> 3  
 atggattgtc agctctccat cctcctcctt ctccagctgct ctgtttctga cagcttcggg 60  
 gaactgattc cgcagccttc caatgaagtc aatctactgg attcaaaaac aattcaaggg 120  
 gagctgggct ggatctctta tccatcacat tgcattgtca agatcagtg tgtggatgaa 180  
 35 cattacacac ccatoaggac ttaccaggtg tgcaatgtca tggaccacag tcaaaaacaat 240  
 tggctgagaa caaactgggt ccccgaggac tcagctcaga agatttatgt ggagctcaag 300  
 ttcactctac gagactgcaa tagcattcca ttggttttag gaacttgcaa ggagacattc 360  
 aacctgtact acatggagtc tgatgatgat catgggggtg aatttcgaga gcatcagttt 420  
 acaaagattg acaccattgc agctgatgaa agtttctact aaatggatct tggggaccgt 480  
 40 attctgaagc tcaacactga gattagagaa gtaggtcctg tcaacaagaa gggattttat 540  
 ttggcatttc aagatgttgg tgcttgtgtt gccttgggtg ctgtgagagt atacttcaaa 600  
 aagtgcccat ttacagtga gaatctggct atgtttccag acacggtacc catggactcc 660  
 cagtcctctg tggaggttag agggctctgt gtcaacaatt ctaaggagga agatcctcca 720  
 aggatgtact gcagtacaga aggcgaatgg cttgtaccca ttggcaagtg ttcttgcaat 780  
 45 gctggctatg aagaaagagg ttttatgtgc caagcttgtc gaocagggtt ctacaaggca 840  
 ttggatggta atatgaagtg tgctaagtgc ccgcctcaca gttctactca ggaagatggt 900  
 tcaatgaact gcaggtgtga gaataattac ttccgggcag acaaagaccc tccatccatg 960  
 gcttgtacct gacctccatc ttcaccaaga aatgttatct ctaatatata cgagacctca 1020  
 gttatcctgg actggagttg gcccctggac acaggaggcc ggaaagatgt taccttcaac 1080  
 50 atcatatgta aaaaatgtgg gtggaatata aaacagtgtg agccatgcag cccaaatgtc 1140  
 cgcttctctc ctgcagagtt tggactcacc aacaccacgg tgacagtgac agaccttctg 1200  
 gcacatacta actacacctt tgagattgat gccgttaatg ggggtgtcaga gctgagctcc 1260  
 ccaccaagac agtttctctg ggtcagcatc acaactaatc aggtgtctcc atcacctgtc 1320  
 ctgacgatta agaaagatcg gacctccaga aatagcatct ctttgtctg gcaagaacct 1380  
 55 gaacatccta atgggatcat attggactac gagggtcaaat actatgaaaa gcagggaacaa 1440  
 gaaacaagtt ataccattct gagggcaaga ggcacaaatg ttaccatcag tagcctcaag 1500  
 cctgacacta tatacgtatt ccaaattccg gcccgaaacg ccgctggata tgggacgaac 1560  
 agccgcaagt ttgagtttga aactagtcca gactctttct ccatctctgg tgaaagtagc 1620  
 caagtgggtc tgatcgccat ttcagcggca gtagcaatta ttctcctcac tgttgtcatc 1680  
 60 tatgttttga ttgggagggt ctgttgctat aagtcaaaaac atggggcaga tgaaaaaaga 1740  
 cttcattttg gcaatgggca tttaaaactt ccaggtctca ggacttatgt tgacccacat 1800  
 acatatgaag accctaccca agctgttcat gaggtttgcca aggaattgga tgccaccaac 1860

5 ataccatttg ataaagtgtg tggagcaggt gaatttggag aggtgtgcag tggctcgctta 1920  
 aaacttcctt caaaaaaaga gatttcagtg gccattaaaa ccoctgaaagt tggctacaca 1980  
 gaaaagcaga ggagagactt cctgggagaa gcaagcatta tgggacagtt tgaccacccc 2040  
 aatatcattc gactggaagg agttgtttacc aaaagtaagc cagttatgat tgtcacagaa 2100  
 10 tacatggaga atgggttcctt ggatagtttc ctacgtaaac acgatgcccc gtttactgtc 2160  
 attcagctag tggggatgct tggagggata gcatctggca tgaagtacct gtcagacatg 2220  
 ggctatgttc accgagacct cgtgctcgg aacatcttga tcaacagtaa cttgggtgtg 2280  
 aaggtttctg atttcggact ttcgctgttc ctggaggatg aocccagaagc tgcttatata 2340  
 acaagaggag ggaagatccc aatcaggtgg acatcaccag aagctatagc ctaccgcaag 2400  
 15 ttcacgtcag ccagcgatgt atggagttat gggattgttc tctgggaggt gatgtcttat 2460  
 ggagagagac catactggga gatgtccaat caggatgtaa ttaaagctgt agatgagggc 2520  
 tatcgactgc cccccccat ggactgcccc gctgccttgt atcagctgat gctggactgc 2580  
 tggcagaaaag acaggaacaa cagacccaag tttgagcaga ttgttagtat tctggacaag 2640  
 cttatccgga atcccggcag cctgaagatc atccacagt cagccgcaag gccatcaaac 2700  
 20 cttctcttgg accaaagcaa tgtggatata tctacctcc gcacaacagg tgactggctt 2760  
 aatgggtgtc ggacagcaca ctgcaaggaa atcttcacgg gcgtggagta cagttcttgt 2820  
 gacacaatag ccaagatttc cacagatgac atgaaaaagg ttgggtgtcac cgtgggtggg 2880  
 ccacagaaga agatcatcag tagcattaaa gctctagaaa cgcaatcaaa gaatggccca 2940  
 gttcccggtg aaa 2953  
  
 <210> 4  
 <211> 2784  
 <212> DNA  
 25 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> ephrin A4  
 <310> XM002578  
 30  
 <400> 4  
 atggatgaaa aaaatacacc aatccgaacc taccaagtgt gcaatgtgat ggaacccagc 60  
 cagaataact ggctacgaac tgattggatc acccgagaag gggctcagag ggtgtatatt 120  
 35 gagattaaat tcaccttgag ggactgcaat agtcttcogg gcgtcatggg gacttgcaag 180  
 gagacgttta acctgtacta ctatgaatca gacaacgaca aagagcgttt catcagagag 240  
 aaccagtttg tcaaaattga caccattgct gctgatgaga gcttcaccca agtggacatt 300  
 ggtgacagaa tcatgaagct gaacaccgag atccgggatg tagggccatt aagcaaaaag 360  
 ggggttttacc tgggttttca ggatgtgggg gcctgcatcg ccoctgggtatc agtccgtgtg 420  
 40 ttctataaaa agtgtccact cacagtcggc aatctggccc agtttctctga caccatcaca 480  
 ggggctgata cgtcttccct ggtggaagtt cgaggctcct gtgtcaacaa ctcagaagag 540  
 aaagatgtgc caaaaatgta ctgtggggca gatggtgaat ggctgggtacc catctggcaac 600  
 tgcctatgca acgctgggca tgaggagcgg agcggagaat gccaaagctt caaaatttga 660  
 tattacaagg ctctctccac ggatgccacc tgtgccaaag gccaccccca cagctactct 720  
 45 gtctgggaag gagccacctc gtgcacctgt gaccgaggct ttttcagagc tgacaacgat 780  
 gctgctctca tgccctgcac ccgtccacca tctgctcccc tgaacttgat ttcaaatgtc 840  
 aacgagacat ctgtgaactt ggaatggagt agccctcaga atacaggtgg ccgccaggac 900  
 atttctata atgtggatat caagaaatgt ggagctgggt accccagcaa gtgccgacc 960  
 tgtggaagtg ggggtccacta caccacacag cagaatggct tgaagaccac caaagtctcc 1020  
 atcactgacc tcttagctca taccatttac accttgaaa tctgggctgt gaatggagt 1080  
 50 tccaaatata accctaacc agaccaatca gtttctgtca ctgtgaccac caaccaagca 1140  
 gcaccatcat ccattgcttt ggtccaggct aaagaagtca caagatacag tgtggcactg 1200  
 gcttggctgg aaccagatcg gcccaatggg gtaatcctgg aatatgaagt caagtattat 1260  
 gagaaggatc agaatgagcg aagctatcgt atagttcgga cagctgccag gaacacagat 1320  
 atcaaaaggc tgaacctct cacttctat gttttccacg tgcgagccag gacagagct 1380  
 55 ggctatggag acttcagtga gcccttggag ctgacaacca acacagtgc tcccggtatc 1440  
 attggagatg gggctaactc cacagtcctt ctggtctctg tctcgggcag tgtgggtgtg 1500  
 gtggtaatc tcatgacagc ttttgtcatc agccggagac ggagtaaata cagtaaagcc 1560  
 aaacaagaag cggatgaaga gaaacatttg aatcaagggt taagaacata tgtggacccc 1620  
 60 tttacgtacg aagatcccaa ccaagcagtg cgagagtttg ccaaagaaat tgacgcaccc 1680  
 tgcattaaga ttgaaaaagt tataggagtt ggtgaatttg gtgaggtatg cagtgggctg 1740  
 ctcaaaagtgc ctggcaagag agagatctgt gtggctatca agactctgaa agctgggtat 1800  
 acagacaaac agaggagaga ctctctgagt gaggccagca tcatgggaca gtttgaccat 1860



ccgaacatca ttcacttgga aggcgtgggc actaaatgta aaccagtaat gatcataaca 1920  
 gagtacatgg agaattggctc cttggatgca ttccctcagga aaaatgatgg cagattttaca 1980  
 gtcatttcagc tgggtgggcat gcttcgtggc attgggtctg ggatgaagta tttatctgat 2040  
 atgagctatg tgcacgtgga tctggccgca cggaaacatcc tgggtgaacag caacttgggc 2100  
 5 tgcaaatgtg ctgattttgg catgtcccga gtgcttgagg atgatccgga agcagcttac 2160  
 accaccaggg gtggcaagat tcctatccgg tggactgcgc cagaagcaat tgctatcgt 2220  
 aaattcacat cagcaagtga tgtatggagc tatggaatcg ttatgtggga agtgaatgctg 2280  
 tacggggaga ggccctattg ggatattgtcc aatcaagatg tgattaaagc cattgaggaa 2340  
 10 ggctatcggg taccctctcc aatggactgc cccattgcgc tccaccagct gatgctagac 2400  
 tgctggcaga aggagaggag cgacaggcct aaatttgggc agattgtcaa catgttggac 2460  
 aaactcatcc gcaaccccaa cagcttgaag aggacaggga cggagagctc cagacctaac 2520  
 actgccttgt tggatccaag ctcccctgaa ttctctgctg tggatcagc gggcgattgg 2580  
 ctccaggcca ttaaaatgga ccggtataag gataacttca cagctgctgg 2640  
 ctagaggctg tgggtgcacgt gaaccaggag gacctggcaa gaattgggtat cacagccatc 2700  
 15 acgcaccaga ataagatttt gagcagtgtc caggcaatgc gaacccaaat gcagcagatg 2760  
 cacggcagaa tgggtcccgct ctga 2784

<210> 5  
 20 <211> 2997  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 25 <302> ephrin A7  
 <310> XM004485

<400> 5  
 30 atgggttttc aaactcggta cccttcattg attattttat gctacatctg gctgctccgc 60  
 tttgcacaca cagggggaggc gcaggctgcg aaggaaagta tactgctgga ttctaaagca 120  
 caacaaacag agttggagtg gatttcctct ccacccaatg ggtgggaaga aatttagtgt 180  
 ttggatgaga actatacccc gatacgaaca taccaggtgt gccaaagtcat ggagcccaac 240  
 caaaacaact ggctgcggac taactggatt tccaaaggca atgcacaaag gatttttgta 300  
 gaattgaaat tcaccctgag ggattgtaac agtcttctg gagtactggg aacttgcaag 360  
 35 gaaacattta atttgtacta ttatgaaaca gactatgaca ctggcaggaa tataagagaa 420  
 aacctctatg taaaaataga caccattgct gcagatgaaa gttttaccca aggtgacctt 480  
 ggtgaaagaa agatgaagct taacactgag gtgagagaga ttggaccttt gtccaaaaag 540  
 ggattctatc ttgcctttca ggatgtaggg gcttgcatag ctttgggttc tgtcaaagtg 600  
 tactacaaga agtgcctggtc cattattgag aacttagcta tctttccaga tacagtgaat 660  
 40 ggttcagaat tttcctcttt agtcgaggtt ccagggacat gtgtcagcag tgcagaggaa 720  
 gaagcggaac acgccccag gatgcactgc agtgcagaag gagaatggtt agtgcaccat 780  
 ggaaaatgta tctgcaaagc aggctaccag caaaaaggag acacttgtga accctgtggc 840  
 cgtgggttct acaagtcttc ctctcaagat cttcagtgct ctggtgtcc aactcacagt 900  
 tttcttgata aagaaggctc ctccagatgt gaattgtgaag atgggtatta cagggctcca 960  
 45 tctgacctac catacgttgc atgcacaagg cctccatctg caccacagaa cctcattttc 1020  
 aacatcaacc aaaccacagt aagtttgtaa tggagtcctc ctgcagacaa tgggggaaga 1080  
 aacgatgtga cctacagaat attgtgtgag cgggtgcagt gggagcaggg cgaatgtgtt 1140  
 cctgtggga gtaacattgg atacatgccc cagcagactg gattagagga taactatgtc 1200  
 actgtcatgg acctgctagc ccacgctaata taaacttttg aagttgaagc tgtaaatgga 1260  
 50 gtttctgact taagccgata ccagaggctc tttgctgctg tcagtatcac cactgggtcaa 1320  
 gcagctccct cgcaagttag tggagtaatg aaggagagag tactgcagcg gagtgtcgag 1380  
 ctttctggc aggaaccaga gcatcccaat ggagtcata cagaatatga aatcaagat 1440  
 tacgagaagg atcaaaaggga acggacctac tcaacagtaa aaaccaagtc tacttcagcc 1500  
 tccattaata atctgaaacc aggaacagtg tatgttttcc agattcgggc ttttactgct 1560  
 55 gctgggttat gaaattacag tcccagactt gatgttgcta cactagagga agctacaggt 1620  
 aaaatgtttg aagctacagc tgtctccagt gaacagaatc ctgttattat cattgctgtg 1680  
 gttgctgtag ctgggacat cattttgggt ttcatggtct ttgggttcat cattgggaga 1740  
 aggcactgtg gttatagcaa agctgaccaa caaggcgatg aagagcttta ctttcatttt 1800  
 aaatttccag gcacaaaac ctacattgac cctgaaacct atgaggacct aaatagagct 1860  
 60 gtccatcaat tgcgcaaggga gctagatgcc tcctgtatta aaattgagcg tgtgattggg 1920  
 gcaggagaat tcggtgaagt ctgcagtggc cgtttgaaac ttccagggaa aagagatgtt 1980  
 gcagtagcca taaaaacct gaaagtgggt tacacagaaa aacaaaggag agactttttg 2040

2100 ggaagggtt 2160 ggtacaagag 2220 gcatctcga 2280 ggaattctgc 2340 gctcgcaata 2400 aggtttagag 2460 aggtttagag 2520 aggtttagag 2580 aggtttagag 2640 aggtttagag 2700 aggtttagag 2760 aggtttagag 2820 aggtttagag 2880 aggtttagag 2940 aggtttagag 2997 aggtttagag

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

<210> 6  
<211> 3217  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<300>  
<302> ephrin A8  
<310> XM001921  
<400> 6  
nbsnvwrb mdnctdrtn nmsrctrst tanmymsar chbmdtrnnc tdsrtctrgn 60  
metnmbamny rmtsnbshar ycbardshar staganbnkrg rhtbsmdatr vwsahtrnmt 120  
hdbxrndhkb argnbnhkh msanbshar tnhtamnycsbm bmrnaxrnhv tnhsnash 180  
hamrnaacs smvrsmnga tggccccgcg cgtccccgcg cgtccccgcg 240  
cgtccccgcg tgcagccatcc agcaggttgc agcaggttgc agcaggttgc 300  
gctgggagcc tgcagagagc cctcaacct ctaatacctg agtccatcaa atctgcgcgc 360  
ggcagccaca caagaaagcc agtccatcaa atctgcgcgc agcaggttgc 420  
caagagtgcc gaccttgcgc agcaggttgc agcaggttgc agcaggttgc 480  
ggcaggttgc tgcagagagc cctcaacct ctaatacctg agtccatcaa atctgcgcgc 540  
gctgggagcc tgcagagagc cctcaacct ctaatacctg agtccatcaa atctgcgcgc 600  
ggcagccaca caagaaagcc agtccatcaa atctgcgcgc agcaggttgc 660  
caagagtgcc gaccttgcgc agcaggttgc agcaggttgc agcaggttgc 720  
tccccatcgc aagcgcgcgc tctaacctgc cttccagagc ataggttgcgc 780  
cctctctcgc cgcattctac ataaagagtg cctgcgcgcgc gtgcgcgcgc 840  
ctcgcgcgcgc gtcagcgcgcgc cgcagcttgc ctaacttgcgc gccaagtgcgc 900  
ggcagccaca gaggagagag acacacacac gatgttctgc agcagcgcgcgc 960  
cgtggccatc ggcagagagc tgtgcagagc cgtgcagagc agcagcgcgcgc 1020  
ggcaggttgc acaggttgcgc cccctgggagc cccctgggagc cagcgttgcgc 1080  
tccccatcgc cactccgcgc ctaacttgcgc ctaacttgcgc cagcgttgcgc 1140  
cctgcgcgcgc cgtgcgcgcgc cgtgcgcgcgc cgtgcgcgcgc cagcaggttgc 1200  
cctgcgcgcgc agtgcgcgcgc agtgcgcgcgc agtgcgcgcgc tgggagagcc 1260  
aggcagagag agtgcgcgcgc agtgcgcgcgc agtgcgcgcgc cgtgcgcgcgc 1320  
cctgcgcgcgc cgtgcgcgcgc cgtgcgcgcgc cgtgcgcgcgc cagcaggttgc 1380  
ggcaggttgc gctgcgcgcgc gctgcgcgcgc gctgcgcgcgc gctgcgcgcgc 1440  
cgtcagagag gtcgcgcgcgc gtcgcgcgcgc gtcgcgcgcgc tcaacatcaa 1500  
cagcagagag gtcgcgcgcgc gtcgcgcgcgc gtcgcgcgcgc gtcgcgcgcgc 1560  
cagcagagag gtcgcgcgcgc gtcgcgcgcgc gtcgcgcgcgc gtcgcgcgcgc 1620  
gactcaagta gtcgcgcgcgc gtcgcgcgcgc gtcgcgcgcgc gtcgcgcgcgc 1680  
caacagagag cagcgcgcgc cagcgcgcgc cagcgcgcgc cagcgcgcgc 1740  
cagcagagag cagcgcgcgc cagcgcgcgc cagcgcgcgc cagcgcgcgc 1800  
cagcagagag cagcgcgcgc cagcgcgcgc cagcgcgcgc cagcgcgcgc 1860  
ggcaggttgc cagcgcgcgc cagcgcgcgc cagcgcgcgc cagcgcgcgc 1920  
cagcagagag cagcgcgcgc cagcgcgcgc cagcgcgcgc cagcgcgcgc 1980  
cagcagagag cagcgcgcgc cagcgcgcgc cagcgcgcgc cagcgcgcgc 2040

25

<210> 7  
<211> 1497  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
<308> U83508

<300>  
<302> angiotensin 2  
<310> U83508

35 <400> 7

[illegible]

<210> 8  
<211> 3417  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
5  
<300>  
<310> XM001924  
<300>  
<302> Tfel  
10  
<400> 8

atgtcttgccg ggttgccccc ttctctgctc cccatctctc tcttggtctc tcaatgttgcc 60  
gcggcggctgg accctgaacgt gctggcccaac cctgcggctc cggacccccc cggacccccc ggcctctctc 120  
ctgaacttgcg tgtctcggggc gggagggggct cggacggcctc cggagccccc cctgcggctc 180  
ctgctcgtctg aggaaggacga cggatcgtg cggatcgtc cggagccccc cctgcggctc 240  
ggcgcgcacga ggtccacggctc cgaagccctc cgaagccctc cgaagccctc cgaagccctc 300  
aacagccctc gaggcccaac gctccagac aaggtcacac acaactgtga caaagtgtga 420  
aacgcctgtac ttctcgtcacg tgtgcacaag gaggaaagcaga cagaaatgtgat cctggaaagc 480  
aacggatctc actctcacac cctggacatg catgaagccc aggatgtggcg gttcctgctg 540  
cagctcccaa atgtgcagcc accatcagag ggcatactaca gttgccactta cctggaaagc 600  
agcccccctg gcagcgcctc ctttcgcctc atcgttcggcg gttgttgggcg tgggcgcctg 660  
ggcccaaggga gttcccaagg gttgcacagg tgcctcacatg gagggtgtcctg ccaacacactg 720  
gacgcgcgat gttatatgcc cctcgtctc actgcaccc cagtgacacc gctgttgaaaca ggcctgcagga 780  
gagggcctct tctggccagag cctgcagagag cagtgccccc gcatatcacg cttgccggggc 840  
ctcacccctc gcccctccaga cccctatggc ttctgtgtctg gatcctgtctg gaggagggagc 900  
cagttgcacag aagctctgtc tgcacacttg atgtgttgctg atctgcagct tgggttgccat 1020  
ggagttgcact gttagaagatc agaacgggatc ccccaagatc tcaacatgtgc ctcagaactg 1080  
gagttcacac gttcagcagat cctcctcccc cctgcagcag tgcctcctgc caccagggc 1200  
attgttggaag cagagacagc caccagctgag tctcagagtg cccgcctgtg tctctgcggac 1260  
agttgggtctc gggagttgcct tgttcccaac tcttgcccgcc gctgcacactc ggtctcctga 1380  
gtcaatgtga aagttgcctc tgttctctcg ttctcttggg attggaacctc cttcaactgtc 1440  
cgcctgcacac accgcgtcac ggaactgtac atggaactgt cgaacctgtg ggttggaacctc 1500  
agttgaacag tgaactgtac gaaactgtac atggaacag gatatcagtt gctgtgcag 1560  
ctgagccggc caggggagag agtagagggc gctcggggc cttccacctc catgaacca 1620  
gactgtctctg agcctctgtt gtcagccgtt tttgagggct ggcatagtga aggcacactga 1680  
cggctgtcgag ttgttgagcg gacacggggc cactgggtgg cgaaggttct cttcatccccc 1800  
cagcccccga cttgcctcct gacgggtgactc acgcctctga cccactaca gcttgatltg 1860  
cagctctcac accgtgcctc gacgggtgactc acgcctctga cctgcacacg tgcctctgcg 1920  
ccagttctggc cctcagcccc cctgcacacg tgcctctgcg gctctctgcg 1980  
cagctgtacat ggaagcacc cggaggtctc gtaggtctctg ccttggtggag 2040  
gttcagagtg cttgggtgtg agtagaacca cttgttggaat agcttggaag gctctggaag 2100  
aacagccaca tcatcctgtg cctcaacggc agcacagctc accctctctc catctcctcg 2160  
agcatctcag ggtcctggga cttgcagagc acaagttagag agttcacacc ggtccaaggc 2220  
ctgcagggct agggccccat ccaagagtggt aagagtggtc tgcacacact ggtctcagag 2280  
ctgaactctg cgtgtgtgtg cttccatctc tccacacact gcttggtatltg 2340  
ttaaaccctg ttgtgtatctg cagaagcttg cctgaactcg agacacactc ggtctcgtcc 2400  
tcaagctcctg gctgaaggac catcctgtcag gtaaccttgac acttaaccgg 2460  
cggccaaaaac ttgcagccccc ggcctctgag ttaccaggttca ttgagttgtgg 2520  
tttgaggacc tcatcctggga ggggaaactc ttccgtgaaag gttcaggttca 2580  
gacgggctga agttatgcctc atgtctgaaag agttatgcctc ttgataatctc 2640  
catcctgtga cttgcggggag acttggaagt acctggcaaat ttgggtgcata ccccaacatc 2700  
atcaacctcc ttgggtgcctg taagaaacctg gtttaactgt atatatctgt 2760  
ccctacaggga accctcctaga ttctctgctg aaagaacctg tccctagagag 2820  
tttgctctcag agcctctagg accctctagg accctctagg agcctctagg 2880  
agttgatatg agttgatatg accctctagg accctctagg accctctagg 2940  
gctgcctcct 3000

5 tctcggggag aggaggttta tgtgaagaag acgatggggc gtctccctgt gcgctggatg 3060  
 gccattgagt cctgaacta cagtgtctat accaccaaga gtgatgtctg gtccttttga 3120  
 gtcctttcttt gggagatagt gagccttgga ggtacaccct actgtggcat gacctgtgcc 3180  
 gagctctatg aaaagctgcc ccagggctac cgcattggagc agcctcgaaa ctgtgacgat 3240  
 gaagtgtacg agctgatgcg tcagtgtctg cgggaccgtc cctatgagcg accccctttt 3300  
 gccagattg cgctacagct aggcgcgatg ctggaagcca ggaaggccta tgtgaacatg 3360  
 tcgctgtttg agaacttcac ttacgcgggc attgatgcca cagctgagga ggccctga 3417

10 <210> 9  
 <211> 3375  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15 <300>  
 <302> TEK  
 <310> L06139

20 <400> 9  
 atggactctt tagccagctt agttctctgt ggagtcagct tgctccttct tggaaactgtg 60  
 gaaggtgcca tggacttgat cttgatcaat tccctacctc ttgtatctga tgctgaaaca 120  
 tctctcacct gcattgcctc tgggtggcgc ccccatgagc ccatcaccat aggaagggac 180  
 tttgaagcct taatgaacca gcaccaggat cgcctggaag ttactcaaga tgtgaccaga 240  
 gaatgggcta aaaaagttgt ttggaagaga gaaaaggcta gtaagatcaa tgggtgcttat 300  
 25 ttctgtgaag ggcgagttcg aggagaggca atcaggatac gaacctgaa gatgcgtcaa 360  
 caagcttctt tctaccagc tactttaact atgactgtgg acaagggaga taacgtgaac 420  
 atatctttca aaaaggtatt gattaaagaa gaagatgcag tgatttaca aaatggttcc 480  
 ttcatccatt cagtgcctcg gcatgaagta cctgatattc tagaagtaca cctgcctcat 540  
 gctcagcccc aggatgctgg agtgactctg gccagggtata taggaggaaa cctcttcacc 600  
 30 tcggccttca ccaggctgat agtccggaga tgtgaagccc agaagtgggg acctgaatgc 660  
 aacctctctt gtactgcttg tatgaacaat ggtgtctgcc atgaagatac tggagaatgc 720  
 atttgccctc ctgggtttat ggggaaggacg tgtgagaagg cttgtgaact gcacacgttt 780  
 ggcagaactt gtaagaaaag gtgcagtgga caagagggat gcaagtctta tgtgtttctg 840  
 ctccctgacc cctatgggtg ttctgtgccc acaggctgga aggtctctga gtgcaatgaa 900  
 35 gcatgccacc ctgggtttta cgggccagat tgtaagctta ggtgcagctg caacaatggg 960  
 gagatgtgtg atcgcttcca aggatgtctc tgctctccag gatggcaggg gctccagtgt 1020  
 gagagagaag gcataccgag gatgacccca aagatagtgg atttgccaga tcatatagaa 1080  
 gtaaacagtg gtaaatttaa tcccatattg aaagcttctg gctggccgct acctactaat 1140  
 gaagaaatga cctggtgaa gccggatggg acagtgtctc atccaaaaga ctttaacctat 1200  
 40 acggatcatt tctcagtagc catattcacc atccaccgga tctctccccc tgactcagga 1260  
 gtttgggtct gcagtgtgaa cacagtggct gggatgggtg aaaagccctt caacatttct 1320  
 gttaaagttc ttccaaagcc cctgaatgcc ccaaagctga ttgacactgg acataacttt 1380  
 gctgtcatca acatcagctc tgagccttac tttggggatg gaccaatcaa atccaagaag 1440  
 cttctatata aaccggttaa tcaatagag gcttggcaac atattcaagt gacaaatgag 1500  
 45 attgttacac tcaactatct ggaacctcgg acagaatatg aactctgtgt gcaactgggtc 1560  
 cgtcgtggag aggggtggga agggcatcct ggacctgtga gacgttcac aacagcttct 1620  
 atcggactcc ctctccaag aggtctaaat ctctgccta aaagtcagac cactctaaat 1680  
 ttgaacctgg aaccaatatt tccaagctcg gaagatgact tttatgttga agtgagaga 1740  
 aggtctgtgc aaaaaagtga tcagcagaat attaaagttc caggcaactt gacttcgggtg 1800  
 50 ctacttaaca acttacatcc caggagcag tacgtgggtc gagctagagt caacaccaag 1860  
 gccagggggg aatggagtga agatctcact gcttggaccc ttagtgacat tcttctctc 1920  
 caaccagaaa acatcaagat ttccaacatt acacactcct cggctgtgat ttcttggaca 1980  
 atattggatg gctattctat ttcttctatt actatccgtt acaaggttca aggcaagaat 2040  
 gaagaccagc acgttgatgt gaagataaag aatgccacca tcattcagta tcagctcaag 2100  
 55 ggcctagagc ctgaaacagc ataccagggt gatctttttg cagagaacaa cataggggtca 2160  
 agcaaccag ccttttctca tgaactgggtg accctcccag aatctcaagc accagcggac 2220  
 ctoggagggg ggaagatgct gcttatagcc atccttggct ctgctggaat gacctgcctg 2280  
 actgtgctgt tggcctttct gatcatattg caattgaaga gggcaaatgt gcaaaaggaga 2340  
 atggcccaag ccttccaaaa cgtgagggaa gaaccagctg tgcagttcaa ctgagggact 2400  
 60 ctggccctaa acaggaaggt caaaaacaac ccagatccta caatttatcc agtgcttgac 2460  
 tggaaatgaca tcaaatttca agatgtgatt ggggagggca attttggcca agtctctaag 2520  
 gcgcgcacatc agaaggatgg gttacgggatg gatgctgcca tcaaaagaat gaaagaatat 2580

gcccccaag atgataccag ggaacttgcga ggaagaaactgg aagtctcttg taaacttggga 2640  
caccatccaa accatcatcaa tctcttaaggaa atcgaggcta atcgaggcta 2700  
gccattgagt accgccccca tggaaaacctt ctggacttcc ttcgcaaggag cctgtgtctgg 2760  
gagacaggacc cagcatctgca catlggcaat catlggcaat ccaacactgca cctccagcag 2820  
gagacaggacc cagcatctgca catlggcaat catlggcaat aaaaactatgt ggcataata 2880  
atccacaggg atctggtcgc cagaaaactat ttagttgttg aacttgaggca aaaaactatgt 2940  
gcaatcttg gatgtcccg aggtcaaggag gtgtacagtga aaaaagcaat gggaaagctc 3000  
ccaagtgcgcg gattgtcccg aggtcaaggag gtgtacagtga aaaaagcaat gggaaagctc 3060  
gtaagtgcct atgtgtgtgt actatggagg atgtgtagt taggaggcag accctatctg 3120  
ggatgactt gtgcagaact ctacaggagg atgagcaaat gctggcggga gaagccttat 3180  
ctgaacttgg atgattagggt gtaagtacta atgagcaaat gctggcggga gaagccttat 3240  
gagaggccca catlgtccca gatatttggg tccataaaca gaattgttaga gggagcgaaag 3300  
acctagctga atcaacgcgt ttatgaggaag tttaacttat caggatctga ctgttctgct 3360  
ggaagagcgg cctag

15

10

5

<210> 10  
<211> 2409  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<300>  
<302> betas integrin  
<310> X53002

25

20

nbsnvwra tgcgcggggc cccgcccgg ctgtaacgcg cgtctcctgg gctcctggcg 60  
ctcctgcgcc ggcctgcaggt tctcaacata tgcactatgt gaagtgcacac ctcatgtgaa 120  
gaaatgtctgc taatccaccc aaaaatgtgc ttgtgtctcca aagaggaactt cggaaagccaa 180  
cgtctcctga cctcctcgtg tgaatcctgg gtcacacttg tcaaaaactg cgtgtggagg 240  
cagctatcag cagctcctca gtcactgagg gctctgcctc cagcagcgag cagcagcgag 300  
ggttcgggct ctgcaggctg ggaactatc cagatgacac cacaaggagt tgcctgtgaa 360  
ctccggcccg gtgaacaagg caacttccag ctgtccatgc atgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480  
cgagagccttg gcaacaaact cggaggagg atgaggagc tcaacagcaa cttccgggtg 540  
ggatcttgggt ctttgttga taaggacatc tctccttct cttcaacgga accggaggta 600  
cagaccatct cgtgtcatctg ttacaaagt ttccaaatg gctgtccctc ctttgggttc 660  
aggggtctcc ggaacaggaa tgcctcag ggggctcttg atgcagtaact ccaggcagcc 780  
gtctgcgaagg agaaatctgg ctggcgaagt gaattgcactgt atttgctgtgt gttccaca 840  
gatgtctgc ccaactgcg attgatgga aaatgtggag gcttgggtga gccacagat 900  
ggccagctgc acctgaacga ggaatrtggga gaaatrtggga gaaatrtggga ggaatrtggga 960  
tcccttgcct tgccttggaga gaaatrtggga tcaaacctcat ctttgcagg 1020  
acaaaaacc atatatgtct gtaaatrtggga ccttggtcca tgatacctgg aacaaactgg 1080  
atcctggtcta aagtgtctgt gtaaatrtggga ggaatrtggga ttatatgtc atacaatatgt 1140  
atcctggtcta aagtgtctgt gtaaatrtggga ggaatrtggga ttatatgtc atacaatatgt 1200  
actgtctacc gccaagatgg gttatctcat ccttggtcca ggaatrtggga ttatatgtc 1260  
atgtgtggaca cggcatctt ttgaatrtggga ggaatrtggga ggaatrtggga ttatatgtc 1320  
accgtgtccct tgttctgcct ggcgcgggtg gaaatrtggga ggaatrtggga ttatatgtc 1380  
accgtgtccct ggcgcgggtg gaaatrtggga ggaatrtggga ggaatrtggga ttatatgtc 1440  
tgcgaatctg cgtgtctgtg ccaacagcgc ccaacagcgc ccaacagcgc ccaacagcgc 1500  
tgcgaatctg agaatrtggga gttatcaacga accgtgtcgc ggcgcgggtg ggcgcgggtg 1560  
ggcgaatctg agaatrtggga gttatcaacga accgtgtcgc ggcgcgggtg ggcgcgggtg 1620  
agcgaatctg gcaagatcta tgggctctt tgtgagtctg acaacttctc ctgtgtccag 1680  
aaacaaggag tccctcctc aggcctcat gagggtcaat ggcgcgggtg caagtgtccat 1740  
gcaagttcaa tccgaggacaa ctgttaacat ctgttaacat tcaagcaaat ggcgcgggtg 1800  
gcaagttcaa tccgaggacaa ctgttaacat ctgttaacat tcaagcaaat ggcgcgggtg 1860  
gcaagttcaa tccgaggacaa ctgttaacat ctgttaacat tcaagcaaat ggcgcgggtg 1920  
aaagagatct gctgtcctg caacttgagg aacacttgagg aacacttgagg aacacttgagg 1980  
cacaagcctg cctgtcctg caacttgagg aacacttgagg aacacttgagg aacacttgagg 2040

60

55

50

45

40

35

30

[illegible]

<211> 3147  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5 <300>  
<302> alpha v intergrin  
<310> NM0022210

<400> 12  
10 atggccttttc cgcgcgcgcgc acggctgcgc ctcgggtcccc gcggcctccc gcttcttctc 60  
tcgggactcc tgctacctct gtgcgcgcgc ttcaacctag acgtggacag tcctgccgag 120  
tactctggcc ccgagggaag ttacttcggc ttgcgcgtgg atttcttcgt gcccagcgcg 180  
tcttcccgga tgtttcttct cgtgggagct cccaaagcaa acaccacca gcttgggatt 240  
gtggaaggag ggcaggctct caaatgtgac tggctctcta cccgccggtg ccagccaatt 300  
15 gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccaaaggatg atccattgga atttaagtcc 360  
catcagtggg ttggagcatc tgtgaggctg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420  
ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctgttggaac atgctttctt 480  
caagatggaa caaagactgt tgagtatgct ccatgtagat cacaagatat tgatgctgat 540  
ggacagggat tttgtcaagg aggattcagc attgatttta cttaaagctga cagagtactt 600  
20 ctgggtgggc ctggtagctt ttattggcaa ggtcagctta tttcggatca agtgacagaa 660  
atcgtatcta aatacgaccc caatgtttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720  
cggactgcac aagctatctt tgatgacagc tatttgggtt attctgtggc tgtcggagat 780  
ttcaatggtg atggcataga tgactttgtt tcaggagttc caagagcagc aaggactttg 840  
ggaatgggtt atatttatga tgggaagaac atgtcctcct tatacaattt tactggcgag 900  
25 cagatggctg catatttcgg attttctgta gctgccactg acattaatgg agatgattat 960  
gcagatgtgt ttattggagc acctctcttc attgactcgt gctctgatgg caaactccaa 1020  
gaggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaag 1080  
ctgaatggat ttgaggctct tgcaagggtt ggcagtgcc tagctccttt gggagatctg 1140  
gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt gctgctccat atgggggtga agataaaaaa 1200  
30 ggaattgttt atatcttcaa tggaagatca acaggcttga acgcagctcc atctcaaatc 1260  
cttgaagggc agtgggctgc tcgaagcatg ccaccaagct ttggctattc aatgaaaagga 1320  
gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tgggtgatag 1380  
cgagctatct tatacagggc cagaccagtt atcactgtaa atgctggctc tgaagtgtac 1440  
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgctcactgc ctggaacagc tctcaagtt 1500  
35 tcctgtttta atgttaggtt ctgcttaaag gcagatggca aaggagtact tcccaggaaa 1560  
cttaatttcc aggtggaact tcttttggat aaactcaagc aaaagggagc aattcgacga 1620  
gcactgtttc tctacagcag gtccccaagt cactccaaga acatgactat ttcaaggggg 1680  
ggactgatgc agtgtgagga attgatagcg tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740  
aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcggttgg attatagaac agctgctgat 1800  
40 acaacaggct tgcaacccat tcttaaccag ttcacgcctg ctaacattag tcgacaggct 1860  
cacattctac ttgactgtgg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagctgga agtttctgta 1920  
gatagtgatc aaaagaagat ctatattggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980  
gctcagaatc aaggagaagg tgcctacgaa gctgagctca tcgtttccat tccactgcag 2040  
gctgatttca tcgggggtgt ccgaaacaat gaagccttag caagactttc ctgtgcattt 2100  
45 aagacagaaa accaaactcg ccagggtgta tgtgaccttg gaaacccaat gaaggctgga 2160  
actcaactct tagctggtct tcgtttcagt gtgcaccagc agtcagagat ggatacttct 2220  
gtgaaatttg acttacaagt ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag ccagttgta 2280  
tctcacaagg ttgatcttgc tgttttagct gcagttgaga taagaggagt ctcgagtcct 2340  
gatcatatct ttcttccgat tccaaactgg gagcacaagg agaaccctga gactgaagaa 2400  
50 gatgttgggc cagttgttca gcacatctat gagctgagaa acaatggtcc aagttcattc 2460  
agcaaggcaa tgctccatct tcagtggcct tacaaaata ataataacac tctgttgtat 2520  
atccttcatt atgatattga tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaacct 2580  
ttgagaatta agatctcatc tttgcaaaca actgaaaaga atgacacggt tgccgggcaa 2640  
55 ggtgagcggg accatctcat cactaacggg gatcttggcc tcagtgaagg agatattcac 2700  
actttgggtt gtggagttgc tcagtgcctg aagattgtct gccaaagtgg gagattagac 2760  
agaggaaaaga gtgcaatctt gtacgtaaag tcattactgt ggactgagac ttttatgaat 2820  
aaagaaaatc agaatcattc ctattctctg aagtcgtctg cttcatttaa tgtcatagag 2880  
tttccttata agaatcttcc aattgaggat atcaccaact ccacattggt taccattaat 2940  
gtcacctggg gcattcagcc agcgcctatg cctgtgcctg tgtgggtgat cattttagca 3000  
60 gttctagcag gattgttgct actggctgtt ttggtatttg taatgtacag gatgggcttt 3060  
tttaaacggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120  
aatggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147



<210> 13  
 <211> 402  
 5 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)  
 10 <310> AF000177  
  
 <400> 13  
 atgaactata tgccctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcacttggtt 60  
 ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120  
 15 ttagtgtctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180  
 cgaggggattt ttgtgggtcag aggagaaaat gtgggtcctac taggagaaat agacttggaa 240  
 aaggagagtg acacacccct ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300  
 gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360  
 ggtctttcca ttctctgagc agatactctt gatgagtact aa 402  
 20  
  
 <210> 14  
 <211> 1923  
 <212> DNA  
 25 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> c-myb  
 <310> NM005375  
 30  
  
 <400> 14  
 atggcccga gaccccgga cagcatatat agcagtgcag aggatgatga ggactttgag 60  
 atgtgtgacc atgactatga tgggtgctt occaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120  
 acaagggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180  
 35 gatgactgga aagttattgc caattatctc cogaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240  
 cgatggcgaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaaa agaagaagat 300  
 cagagagtga tagagcttgt acagaaaatac ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaag 360  
 cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420  
 gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggcacacaag 480  
 40 agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540  
 atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cggaagggtc aacaggaagg ttatctgcag 600  
 gagtcttcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660  
 atgggttttg ctcaggctcc gcctacagct caactccctg ccactggcca gccactggt 720  
 aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaata atgtctccag tcatgttcca 780  
 45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840  
 cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900  
 ctctaatgt caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960  
 acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccc accacaccag acctcatgga 1020  
 gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080  
 50 cctggctccc tacctgaaga aagcgctctg ccagcaaggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140  
 accattcttg ataattgtta gaacctctta gaatttgag aaacactcca atttatagat 1200  
 tctttcttaa acacttccag taacctgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260  
 tccacccccc tcattgggtc caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagact 1320  
 gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccocag ctatcaaaag gtcaattctta 1380  
 55 gaaagctctc caagaactcc tacaccattc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440  
 tacggtcccc tgaagatgct acctcagaca ccctctcatc tagtagaaga tctgcaggat 1500  
 gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttgctg agtttcaaga aaatggacca 1560  
 cccttactga agaaaatcaa acaagaggtg gaatctccaa ctgataaatc aggaaacttc 1620  
 ttctgtctac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680  
 60 cctgtgctgag atgcaccgaa tattcttaca agctcogttt taatggcacc agcatcagaa 1740  
 gatgaagaca atgtttctcaa agcattttaca gtacctaaaa acagggtccct ggcgagcccc 1800  
 ttgcagcctt gtagcagtag ctgggaacct gcactcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatctttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagcccggac gctgggtcatg 1920  
tga 1923

5 <210> 15  
<211> 544  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> c-myc  
<310> J00120

15 <400> 15  
gacccccgag ctgtgctgct cgcggccgc accgcgggc cccggccgtc cctgggtccc 60  
ctcctgcctc gagaagggca gggctttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120  
ggatcgcgct gagtataaaa gccggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180  
cagcgagagg cagagggagc gagcgggcgg cgggctaggg tggaagagcc gggcgagcag 240  
agctgcgctg cgggcgtcct gggaaggag atccggagcg aatagggggc ttcgcctctg 300  
20 gccagccct cccgctgac cccagccag cggctcgcaa cccttgccgc atccacgaaa 360  
ctttgcccac agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacaccc gagcaaggac 420  
gcgactctcc cgacgcgggg aggcattctt gccattttgg ggacacttcc ccgcgcgtgc 480  
caggaccgcg ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540  
gtag 544

25 <210> 16  
<211> 618  
<212> DNA  
30 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> ephrin-A1  
<310> NM004428

35 <400> 16  
atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tctgatcgcc 60  
cacacgctct tctggaacag ttcaaatccc aagttccgga atgaggacta caccatacat 120  
gtgcagctga atgactacgt ggacatcctc tgtccgcact atgaagatca ctctgtggca 180  
40 gagcgtgcca tggagcagta catactgtac ctgggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240  
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcaccc ggcccagtgc caagcatggc 300  
ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcaccctggg caaggagtgc 360  
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaaccatcc accagcatga agaccgctgc 420  
ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtctcaggc ccatgtcaat 480  
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggt 540  
cacagtgctg ccccacgcct cttcccactt gcctggactg tgctgctcct tccacttctg 600  
ctgctgcaaa ccccgtga 618

50 <210> 17  
<211> 642  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55 <400> 17  
atggcgcccg cgcagcgccc gctgctcccg ctgctgctcc tgctgttacc gctgccgcgc 60  
ccgccttctg cgcgcgccga ggacgcgcgc cgcgcgaact cggaccgcta cgccgtctac 120  
tggaaccgca gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180  
gtggagggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgcgcgtg 240  
60 ccgcggcccg agcgcagtg gacactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300  
tcctgcgacc accgccagcg cggcttcaag cgtgtggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360  
ggggggccgc tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgcccttctc cctgggcttc 420

```

gagttccggc cgggccacga gtattactac atctctgcc aacctccaa tgctgtggac 480
cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540
cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggctg ccgcctcttc 600
ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcct ag 642
5

<210> 18
<211> 717
<212> DNA
10 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A3
<310> XM001787
15

<400> 18
atggcgggcg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60
ctggcccaag ggcccgagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtgtactg gaacagctcc 120
aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcaggtga acgtgaacga ctatctggat 180
20 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc ggggcccgga 240
ggcggggcag agcagtagct gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300
gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtg aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360
aagttctcgg agaagttcca gcgtacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgcc 420
ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
25 atgaagggtg tctgtctgct cgctccaca tgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540
ctccccagtc tcaccatggg cccaatatg aagatcaac tgctggaaga ctttgaggga 600
gagaaccctc aggtgcccaa gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
cacctgcccc tggccgtggg catcgcttc ttcctcatga cgttcttggc ctccctag 717
30

<210> 19
<211> 606
<212> DNA
<213> Homo sapiens
35

<300>
<302> ephrin-A3
<310> XM001784

40 <400> 19
atgcggctgc tgcccctgct gcggaactgt ctctgggccc cgttctctcg ctccccctctg 60
cgcgggggct ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaacct cagggttgctt 120
cgaggagacg ccgtgggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
45 tacgaaggcc cagggccccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240
ccaggctatg agtccctgcc ggcagagggc ccccgggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300
ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gtttcacacc cttctccctc 360
ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgccac tccagagagt 420
tctggccagt gcttgaggct ccagggtgtc gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480
gcccatactg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540
50 cccagccccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttcttctgt tctgcgaatt 600
ctgtga 606

<210> 20
<211> 687
<212> DNA
55 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A5
60 <310> NM001962

```

[illegible]

[illegible]

5	aaacttgcgcg	tcgttgacacg	cacgatcccc	gactaacac	gctttaac	ggttgacag	2760
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	2820
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	2880
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	2940
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	3000
10	aaagagagatt	ctcatagga	aagcaatgac	tggtcttcg	ggggatata	aatatttttt	3168
	ggaattggaa	aaagaaaac	agatccctgg	agggggcgg	aaatacaag	aatatttttt	3120
	cggttgccag	caacagagc	acatacagc	ggggccacg	aaagaaaac	aaagaaaac	3060
	atccaagtcc	tggaaggcca	ggcaatccg	aggaagcga	ggggccacg	aaagaaaac	3000
	gctggccac	agaaataaat	cctgaacagt	atccaagt	tgccggcgca	gattgaacag	2940
15	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	2880
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	2820
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	2760
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	2700
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	2640
20	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	2580
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	2520
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	2460
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	2400
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	2340
25	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	2280
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	2220
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	2160
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	2100
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	2040
30	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	1980
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	1920
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	1860
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	1800
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	1740
35	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	1680
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	1620
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	1560
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	1500
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	1440
40	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	1380
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	1320
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	1260
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	1200
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	1140
45	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	1080
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	1020
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	960
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	900
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	840
50	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	780
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	720
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	660
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	600
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	540
55	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	480
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	420
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	360
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	300
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	240
60	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	180
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	120
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	60
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	0
	tcgttgacg	tcgttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	ggttgacg	0

<210> 23  
<211> 2997  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

gtccagat accaact cagacat gttgatgg tggatggcat caagatggg 2820  
cggtacaagg agagctctg cagtgcggg ttgcatctt ttgacctgtg ggcacagatg 2880  
acggcaagg acctgctcg tatggggc accctggcg gccaccagaa ggtctga 2940  
agcagtatcc agcagtatcg gctgcagatg aaccagacgc tgcctgtgca ggtctga 2997

5

<210> 24  
<211> 2964  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10

<400> 24

atggagctcc ggtgtcgtct cttgtgtggt tctgtgtggt tctgtgtggt caggctctga agagagacctg 60  
ctgaaaccaa aattggaac ttgtgatctg aagtgtgtga catctctca ggttgacggg 120  
cagtgtgagg aactgagcgg cctggtatgag gaacagacaa gctgtgcgac ctagaagtg 180  
tgttgaagtgc accgttgcccc ggtccacggc caactgtctc gcaagagtgt ggtccacagg 240  
cgtgggctgtg tccacgctctg caagtgagac ttcaacgctc ttcatctatga tctgtctctg 300  
gacacggcca cgtccctcac gcaagacctg atggagaaac cctaatcaaa gttggacag 420  
gtggcccgcg agcatctcac ccgtgaagcgc ccttggggcg aggtccacgg gaaagtgtgaa 480  
gtccaagacgc ttgcgtcttgg accgtccagg aaggcttggc ttcatctggc cttccaggac 540  
cagggttgctc gcatggcctc gctatccctc acaaaagtgt cgtccagctg cgtccagctg 600  
acctgtgaac ttgactcgat ccctgagacat gttgcctcggg agctgtgttgt gctccgttggc 660  
gttgagcttgc ttgtgtggtat cgtcccccgc acgtgcctga gctccagcct ctaacgtcgt 720  
gagatgtgc agtgggcgga aacagccgtc acgtgcctga gctgtgtctc ggtgttcgag 780  
gagccttgagg ggaacaccaa gttgcacggc ttgtccacgg accccctgtca 840  
ggagaaagggt ccttgccaggc atgtccacggc aatbagccact cttaacacat ttggatcttgc 900  
gtctgtccagt gctgcgtctcg ggaactctcg gttacagcgtc ttgaacctgc 960  
accacccctc cttcggctcc gctgcgctcc gctgcgctcc ttgaacctgc 1020  
ctgtgaatbga ttgcacccctg aggtaccctg aggtaccctg ggtgtgtctc ggtgtgtctc 1080  
cccgcccccc ggtgaacctg ggtgtgtctc ggtgtgtctc ggtgtgtctc ggtgtgtctc 1140  
gaaacctctc ttgtgtctctg ttgtgtctctg ttgtgtctctg ttgtgtctctg 1200  
accatatacc ttgaagttcac ttgaactgagc cgttcaaatgt caccactgagc cgtgtgtgtc 1260  
cctatttgagc cgttcaaatgt caccactgagc gaaagtacaa atctcggaacaa accacggacag 1320  
cgtgtgtacgc ggtgtgtacgc ggtgtgtacgc ggtgtgtacgc ggtgtgtacgc ggtgtgtacgc 1380  
agttgtgacgc ggtgtgtacgc ggtgtgtacgc ggtgtgtacgc ggtgtgtacgc ggtgtgtacgc 1440  
agctgtgagac ttctgaaagac gttcaagaaac gttcaagaaac gttcaagaaac gttcaagaaac 1500  
gcaagctaac cttcgtgcggc cttcgtgcggc gttcaagaaac gttcaagaaac gttcaagaaac 1560  
gaaacctaac gctgtgcggc gctgtgcggc gctgtgcggc gctgtgcggc gctgtgcggc 1620  
atctgcggcg cgtgtgcggc gctgtgcggc gctgtgcggc gctgtgcggc gctgtgcggc 1680  
ctctgcggcg cgtgtgcggc gctgtgcggc gctgtgcggc gctgtgcggc gctgtgcggc 1740  
tatctctatc gacatgttat taaggtctac atctgcggc ttcaactatga agaacctctaat 1800  
gaggtctgtga ggtgaatttgc aaaaagagatc gatgtctctc acgttcaagat ttgaagagtgt 1860  
atctgtctgtg gttgaagtttgc cgtgaagtttgc gttgaagtttgc gttgaagtttgc gttgaagtttgc 1920  
gagagctgtg ttgcaatcaa ggtgtgtacaa ggtgtgtacaa ggtgtgtacaa ggtgtgtacaa 1980  
ttcttgagcg agtccctcac catgggcccc ttctgaagcccc ccaatatcat ccgtccttggag 2040  
ggcgtgtgtca gctccctcac gatctctcac gatctctcac gatctctcac gatctctcac 2100  
ctgtgtgtcg ttcatctcag ttcatctcag ttcatctcag ttcatctcag ttcatctcag 2160  
ctgtgcggcg tgaagctaac ttgaagctaac ttgaagctaac ttgaagctaac ttgaagctaac 2220  
ctgtgtctgt gcaacatctc agtccactgtc gcaacatctc gcaacatctc gcaacatctc 2280  
tactgtggcaa ttgagctcaa ttgagctcaa ttgagctcaa ttgagctcaa ttgagctcaa 2340  
caagatctctc ttccctggagaa cctctggagaa cctctggagaa cctctggagaa cctctggagaa 2400  
aagatctctc ttccctggagaa cctctggagaa cctctggagaa cctctggagaa cctctggagaa 2460  
agttgtgtca ttgagctcaa ttgagctcaa ttgagctcaa ttgagctcaa ttgagctcaa 2520  
ccgtccctcac gatctctcac gatctctcac gatctctcac gatctctcac gatctctcac 2580  
cgtccctcac gatctctcac gatctctcac gatctctcac gatctctcac gatctctcac 2640  
atctgtggcaa ttgagctcaa ttgagctcaa ttgagctcaa ttgagctcaa ttgagctcaa 2700  
cagagctctc agtctgtggcg cctctgtggcg cctctgtggcg cctctgtggcg cctctgtggcg 2760  
cagatctctc agtctgtggcg cctctgtggcg cctctgtggcg cctctgtggcg cctctgtggcg 2820  
atctgtggcaa ttgagctcaa ttgagctcaa ttgagctcaa ttgagctcaa ttgagctcaa 2880  
ggtgtgtggcaa ttgagctcaa ttgagctcaa ttgagctcaa ttgagctcaa ttgagctcaa 2940  
2964

<210> 25  
 <211> 1041  
 5 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> ephrin-B1  
 10 <310> NM004429  
  
 <400> 25  
 atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtgggcg 60  
 ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagtccctc 120  
 15 aaccccaagt tcctgagtgg gaagggcttg gtgatctatc cgaaaatttg agacaagctg 180  
 gacatcatct gcccccgagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240  
 gtgcggcctg agcaggcagc tgcctgtagc acagttctcg accccaacgt gttggtcacc 300  
 tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360  
 tacatggggc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420  
 20 agcctggagg ggctggaaaa ccgggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480  
 atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540  
 cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac agggcccttg tagtcggggc 600  
 tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggcca 660  
 ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720  
 25 ttgcggcctg tcgggtgccg ttgctgcctc ttctgtctca tcatcatctt cctgacggtc 780  
 ctactactga agctacgcaa gcggcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggctgcctc 840  
 tcgctcagta ccctggccag tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagcccagc 900  
 gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaagggtg 960  
 agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgcccc aagcccggcg 1020  
 30 aacatctact acaaggtctg a  
 1041  
  
 <210> 26  
 <211> 1002  
 35 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
  
 <400> 26  
 40 atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgtctggg gtgttttgat ggttttatgc 60  
 agaactgcga tttccaaatc gatagtttta gagcctatct attggaattc ctcgaactcc 120  
 aaattttctac ctggacaagg actgggtacta taccacaga taggagacaa attggatatt 180  
 45 atttgcccc aagtggactc taaaactgtt ggccagtatg aatattataa agtttatatg 240  
 gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300  
 tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360  
 ctctggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaatggg 420  
 tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480  
 ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540  
 50 agacgtccag aactagaagc tgggtacaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600  
 aaaccaaact caggttctag cacagacggc aacagcgccg gacattcggg gaacaacatc 660  
 ctcggttcgg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcacat cttcatcgct 720  
 atcatcaatc cgctgtggtt cctcttgctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780  
 ccgcagcaca cgaccacgct gtcgctcagc acactggcca caccacagcg cagcggaac 840  
 55 aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgttaa ggactgcgga cagcgtcttc 900  
 tgccctcact acgagaaggc cagcggcgac tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960  
 atgccccgcg agagcccggc gaacatttac tacaaggtct ga  
 1002  
  
 60 <210> 27  
 <211> 1023  
 <212> DNA



[illegible]



[illegible]

ttcaatagatgg tgggtcagaa ttcaatggatc aaggagagatg gcaagcatca gcaagctgctg 3780  
gcacagaaag gcatctatlt ttcaatggatc aggtccagg ctggacaaa ggcgcaagtga 3840

5

<210> 31

<211> 1318

<212> DNA

<213> Homo sapiens

10

<300>

<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)

<310> XM009232

<400> 31

atgggtcacc cgcgcctgct gcgcctgctg ctgcctgctc acaacctgct ccagacctc 60  
tggggctctg gttgcattga gttgaagacc aacgggatt gccgtgttga agagtgtgcc 120  
ctgggacagg acctctgcaa gacacagatc gtgcgcttgt gggaagaggg acaagaccct gtagctac 180  
gagctgggtg agaaaagctg taacctatca gaggaagacc acaagaccct gtagctac 240  
actggctctg agatcaccaag ccttaaccag gttgtgttgt ggttaagact gtgtcaacct gttgcaacc 300  
ggcaacctcg gccggctgtt caactatcc cgaagccgtt acctcgatg catctcctgt 360  
ggctcatcag acatgagctg tggagggggc cggcaaccag gccctgcatg ccgcagacct 420  
gaaagaacagt gccctggatgt gttgaaccac tggatcccaa aaggttgaaag aggtgcgtcca 480  
aagatgacc gccacctccg ttgctgttgt taacctcccg gctgcccggg ctccaattgt 540  
ttccaacaaa acgaacctt caactctcg aaatgtctga acaaccacaa atgcaaacag 600  
ttccaacctc tggagctctga aaatctggcg caagaatggcc gccaagtgtc caggctgcaa 660  
ggcaacagag ccatggatg ctctctga gaacttcc tcaattgact gcaaggtccc ctatattgt 720  
atgaaatcat gtctgttagc caacggcatc cagaaaccga aaaaaccaaa ctatatgtta 780  
agaggtcttg caaacggctc aatgttgcaa catgtcccac tgggttgacgc ctctcagctg 840  
aaaccaatct atgtctcctg ctgttaacaa agtggctgtta accaacccag ccttgatgtc 900  
cagttaaccga gtgggctgct tccctagctt ggcctctgccc atctcagctt caaccatcac 960  
ctgttaatga ctgccaagat gtggggaggg aactctctct ggaacctaaa ctgaaatccc 1020  
ccctcttgat ctggcttgga ccgggggacc ccttctggcc tccctcgctt cccagcccc 1080  
cagaacttgc gtgtgacctc aggcagttgt gccgaacctc ctgggctca gtttcccag 1140  
ctatatcaaac agcatctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaagaagt ggaagagcc 1200  
cgtgggtccaa tgggaagagct ctgttatatt ctgttatatt taaatatgtt tggcgttgtt 1260  
tatlaattaa tattcatatt atttatltta taactaacata aagatlttgt accagtggt 1318

15

20

25

30

35

40

<210> 32

<211> 636

<212> DNA

<213> Homo sapiens

45

<300>

<302> Bcl

<310> U16811

<400> 32

atggcttcgg gcaaggccc agtctctccc aggcaggagt gcggagagat gcggagagac ttgccctgccc 60  
tctgcttctg aggaagaggt agcccaagg acagagagag ttctccggag ttctccggag ctacgttttt 120  
taaccgccatc agcaggaaca ggaggtctga ggggttgttg cccctgccga cccagagatg 180  
gtcacacctac cctctgcaacc tagcagcacc atgtgggcagg tgggaacggca gctccgccatc 240  
atcggggagc acatcaaccg acgctatgac tcaagatctc agaacatgtt gcagcaacctg 300  
cagcccaatgc cagagaatgc ctatgagtac ttcaaccaaa ttgccaaccg cctgttttga 360  
agttggcatc atctggggccg ttgtgtgtgc ctctctgggt tccgtgtggc tctgtgcccc 420  
cactgtctgc atcaatctgcg ttcatctgctg atctgcagag ggtgtgggtg ttctctgggt ggttctgtgt 540  
ttcatctgtc ttcatctgtc ttcatctgtc ttcatctgtc ttcatctgtc ttcatctgtc 600  
ctgaaaccttgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 660  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 720  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 780  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 840  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 900  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 960  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1020  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1080  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1140  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1200  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1260  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1320  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1380  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1440  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1500  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1560  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1620  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1680  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1740  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1800  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1860  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1920  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1980  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2040  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2100  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2160  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2220  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2280  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2340  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2400  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2460  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2520  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2580  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2640  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2700  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2760  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2820  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2880  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2940  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 3000

45

<300>

<302> Bcl

<310> U16811

<400> 32

atggcttcgg gcaaggccc agtctctccc aggcaggagt gcggagagat gcggagagac ttgccctgccc 60  
tctgcttctg aggaagaggt agcccaagg acagagagag ttctccggag ttctccggag ctacgttttt 120  
taaccgccatc agcaggaaca ggaggtctga ggggttgttg cccctgccga cccagagatg 180  
gtcacacctac cctctgcaacc tagcagcacc atgtgggcagg tgggaacggca gctccgccatc 240  
atcggggagc acatcaaccg acgctatgac tcaagatctc agaacatgtt gcagcaacctg 300  
cagcccaatgc cagagaatgc ctatgagtac ttcaaccaaa ttgccaaccg cctgttttga 360  
agttggcatc atctggggccg ttgtgtgtgc ctctctgggt tccgtgtggc tctgtgcccc 420  
cactgtctgc atcaatctgcg ttcatctgctg atctgcagag ggtgtgggtg ttctctgggt ggttctgtgt 540  
ttcatctgtc ttcatctgtc ttcatctgtc ttcatctgtc ttcatctgtc ttcatctgtc 600  
ctgaaaccttgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 660  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 720  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 780  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 840  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 900  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 960  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1020  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1080  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1140  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1200  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1260  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1320  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1380  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1440  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1500  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1560  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1620  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1680  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1740  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1800  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1860  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1920  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 1980  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2040  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2100  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2160  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2220  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2280  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2340  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2400  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2460  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2520  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2580  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2640  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2700  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2760  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2820  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2880  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 2940  
cagaaacctc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc atcaatctgc 3000

60

55

50

<210> 33

<211> 579  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

5 <300>  
 <302> Bax alpha  
 <310> L22473

<400> 33  
 10 atggacgggt ccggggagca gcccagaggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60  
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120  
 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180  
 gagtgtctca agcgcacg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240  
 gccgccgtgg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300  
 15 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtccgccctt tctactttgc cagcaaaactg 360  
 gtgctcaagg ccctgtgcac caagggtgcc gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420  
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttggggacggc 480  
 ctccctctct actttgggac gcccacgtgg cagaccgtga ccatctttgt ggcgggagtg 540  
 ctcaccgcct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

<210> 34  
 <211> 657  
 <212> DNA  
 25 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> Bax beta  
 <310> L22474

30 <400> 34  
 atggacgggt ccggggagca gcccagaggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60  
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120  
 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180  
 35 gagtgtctca agcgcacg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240  
 gccgccgtgg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300  
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtccgccctt tctactttgc cagcaaaactg 360  
 gtgctcaagg ccctgtgcac caagggtgcc gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420  
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480  
 40 ctccctcaag ctctcacc ccaccaccgc gccctcacca ccgccctgc cccaccgtcc 540  
 ctgccccccg ccactcctct gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtgggtgccct 600  
 ctccccatct tcagatcatc agatgtgggtc tataatgcgt tttccttacg tgtctga 657

<210> 35  
 <211> 432  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

50 <300>  
 <302> Bax delta  
 <310> U19599

<400> 35  
 55 atggacgggt ccggggagca gcccagaggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60  
 aagacagggg cccttttgct tcagggggatg attgccgccg tggacacaga ctccccccga 120  
 gaggtctttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggccgg 180  
 gttgtgcgcc ttttctactt tgccagcaaa ctgggtgctca aggcctgtg caccaagggtg 240  
 ccggaactga tcagaacccat catgggctgg acattggact tcctccggga gcggctgttg 300  
 60 ggctggatcc aagaccaggg tggttgggac ggcctcctct cctactttgg gacgcccacg 360  
 tggcagaccg tgaccatctt tgtggcggga gtgctcaccg cctcgctcac catctggaag 420  
 aagatgggct ga 432

<210> 36  
 <211> 495  
 5 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> Bax epsolin  
 10 <310> AF007826  
  
 <400> 36  
 atggacgggt ccggggagca gccagaggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60  
 aagacagggg ccccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120  
 15 gaggcacccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180  
 gagtgtctca agcgcatcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240  
 gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300  
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaactg 360  
 gtgctcaagg ctggcggtgaa atggcgatgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420  
 20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480  
 aggtgccgga actga 495  
  
 <210> 37  
 25 <211> 582  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 30 <302> bcl-w  
 <310> U59747  
  
 <400> 37  
 atggcgaccc cagcctcggc ccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60  
 35 aagctgaggc agaagggtta tgtctgtgga gctggccccg gggagggccc agcagctgac 120  
 ccgtgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgctt ccggcgacc 180  
 ttctctgata tggcggtcca gctgcatgtg accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240  
 caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300  
 gtctttgggg ctgcactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actggtggga 360  
 40 caagtgcagg agtggatggg ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420  
 agtgggggct gggcggagtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcggc 480  
 cgtctgcggg aggggaactg ggcctcagtg aggacagtgc tgacgggggc cgtggcactg 540  
 ggggccctgg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582  
  
 45 <210> 38  
 <211> 2481  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 50 <300>  
 <302> HIF-alpha  
 <310> U22431  
  
 55 <400> 38  
 atggagggcg ccggcggcgc gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60  
 aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120  
 gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcata ttgataaggc ctctgtgatg 180  
 aggcttacca tcagctattt gcgtgtgagg aaacttctgg atgctgggtg tttggatatt 240  
 60 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatattg aagccttgga tggttttgtt 300  
 atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacattttctg ataattgtgaa caatacatg 360  
 ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

```

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaagaa 480
caaaacacac agcgaagctt ttttctcaga atgaagtgtg ccctaactag ccgaggaga 540
actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgcaact gcacaggcca cattcacgta 600
tatgatacca acagtaacca acctcagtggt ggggtataaga aaccacctat gacctgcttg 660
5 gtgctgattt gtgaacccat tcctcaccca tcaaataattg aaattccttt agatagcaag 720
actttcctca gtcgacacag cctggatatg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
gaattgatgg gatatgagcc agaagaactt ttaggcgct caatttatga atattatcat 840
gctttggact ctgatcatct gacaaaaact catcatgata tgtttactaa aggacaagtc 900
accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agaggtggat atgtctgggt tgaaactcaa 960
10 gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
gttggtgagt gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaattgtgtc 1080
cttaaaccgg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140
gaagatacaa gtagcctctt tgacaaaactt aagaaggaaac ctgatgcttt aactttgctg 1200
gccccagcgc ctggagacac aatcatattt ttagattttg gcagcaacga cacagaaact 1260
15 gctgaccagc aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgtctcc ctcaccaaac 1320
gaaaaattac agaataataa tttggcaatg tctccattac ccacgctga aacgccaaag 1380
ccacttcgaa gtagtgctga cctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgccccaga ttcaggatca gacacctagt 1500
ccttcgatg gaagcactag acaaagttca cctgagccta atagtccag tgaatattgt 1560
20 ttttatgtgg atagtatat ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620
gtggaagaca cagaagcaaa gaacccattt tctactcagg acacagattt agacttgag 1680
atgttagctc cctatatccc aatggatgat gacttccagt taogttcctt cgatcagttg 1740
tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtccctcaaag cacagttaca 1800
gtattccagc agactcaaat acaagaacct actgctaatt ccaccactac cactgccacc 1860
25 actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaaat attgattgca 1920
tctccatctc ctacccacat acataaagaa actactagtg ccacatcatc accatataga 1980
gatactcaaa gtcggacagc ctacccaac agagcaggaa aaggagtcac agaacagaca 2040
gaaaaatctc atccaagaag ccctaacgtg ttatctgtcg ctttgagtca aagaactaca 2100
gttcctgagg aagaactaaa tccaaagata ctagctttgc agaattgtca gagaaagcga 2160
30 aaaatggaac atgatggttc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
ccagacgatc atgcagctac tacatcactt tcttggaac gtgtaaaagg atgcaaactc 2280
agtgaacaga atggaatgga gcaaaagaca attattttaa taccctctga tttagcatgt 2340
agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400
gaagttaatg ctctatatac aggcagcaga aacctactgc aggggtgaaga attactcaga 2460
35 gctttggatc aagttaactg a 2481

```

&lt;210&gt; 39

&lt;211&gt; 481

40 &lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; ID1

45 &lt;310&gt; X77956

&lt;400&gt; 39

```

atgaaagtgc ccagtggcag cacgccacc gccgcgcgcg gccccagctg cgcgctgaag 60
gccggcaaga cagcgagcgg tcggggcgag gtggtgcgct gtctgtctga gcagagcgtg 120
50 gccatctcgc gctgccgggg cgccggggcg cgctgcctg cctgctgga cgagcagcag 180
gtaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tgttactcac gcctcaagga gctggtgccc 240
accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagattc tccagcacgt catcgactac 300
atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cggggggcga 360
gggctgccgg tccgggctcc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420
55 gaggcggcat gcgttcctgc ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatggt gaaaaaaaaa 480
a 481

```

&lt;210&gt; 40

60 &lt;211&gt; 110

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

<300>  
<302> ID2B  
<310> M96843

5

<400> 40  
tgaaagcctt cagtcctcgt aggtccatta ggaaaaacag cctgttggac caccgcctgg 60  
gcatctccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

10

<210> 41  
<211> 486  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

15

<300>  
<302> ID4  
<310> Y07958

20

<400> 41  
atgaaggcgg tgagcccggg gcgcccctcg ggccgcaagg cgccgtcggg ctgcggcggc 60  
ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120  
gcggcgccgg cgccggcggc agcgcgctgt aaggcgcccg aggcggcggc cgacgagccg 180  
gcgctgtgcc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctggtgccc 240  
25 accatcccg ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tatcgactac 300  
atcctggacc tgcagctggc gctggagacc caccggccc tgctgaggca gccaccaccg 360  
cccgcgccgc cacaccacc ggccgggacc tgtccagccg cgccgcgcgc gaccccgctc 420  
actgcgctca acaccgaccc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480  
cgctga 486

30

<210> 42  
<211> 462  
<212> DNA  
35 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> IGF1  
<310> NM000618

40

<400> 42  
atgggaaaaa tcagcagtct tccaacccaa ttatttaagt gctgcttttg tgattttcttg 60  
aagggtgaaga tgcacacccat gtccctcctcg catctcttct acctggcgtg gtgcctgctc 120  
45 accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctggtggat 180  
gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagccac aggggtatggc 240  
tcagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300  
gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaagtc agctcgctct 360  
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagacccaga aggaagtaca tttgaagaac 420  
gcaagtagag ggagtgccgg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

50

<210> 43  
<211> 591  
<212> DNA  
55 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> PDGFA  
<310> NM002607

60

<400> 43  
atgaggacct tggtttgect gctgctcctc ggctgcggat acctcgccca tgttctggcc 60



15 <213> Homo sapiens  
<212> DNA  
<211> 528  
<210> 44

<300>  
<302> PDGFRA  
<310> XM003568

[illegible]

35

<210> 45  
<211> 1911  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

40 >310> XM003790  
>302> PDGFRB  
>300>

	45	50	55	60
1200	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
60	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
120	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
180	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
240	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
300	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
360	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
420	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
480	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
540	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
600	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
660	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
720	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
780	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
840	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
900	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
960	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
1020	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
1080	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
1140	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt
1200	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt	gctbgtcblt

[illegible]

```

actttctaca gaccctactt cagaattggtt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
gcttccaatt tgggtgaaagc agagttcaga gtcttttcgtt tgcagaaccc aaaagccaga 480
gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
5 acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atgggtctcc 600
ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtacct ctaataatta catcatcca 720
aataaaagtg aagaactaga agcaagattt gcaggtattg atggcacctc cacatatacc 780
agtgggtgatc agaaaactat aaagtccact agggaaaaaaa acagtgggaa gaccccat 840
ctcctgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa cggcggaag 900
10 aagcgtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtggaaat ggatacacga acccaaagg 1020
tacaattgcca acttctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080
agcagggctc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tcttgctgc 1140
gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaac acccaagatt 1200
15 gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

```

```

<210> 48
<211> 1239
20 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> TGFbeta3
25 <310> XM007417

```

```

<400> 48
atgaagatgc acttgcaaag ggctctgggtg gtccctggccc tgctgaactt tgccaagggtc 60
agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagaggggtg 120
30 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctccaggctca ccagccccc tgagccaacg 180
gtgatgaccc acgtccccta tcaggtcctg gccctttaca acagcaccgg ggagctgctg 240
gaggagatgc atggggagag ggaggaaggc tgcacccagg aaaacaccga gtcggaatac 300
tatgccaaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcgagca caacgaactg 360
gctgtctgcc ctaaagggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctcaagtggag 420
35 aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgccgggtgcc caaccccagc 480
tctaagcgga atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttccggccaga tgagcacatt 540
gccaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgcccacac ggggcactgc cgagtggctg 600
tcctttgatg tcactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
ctagaaatca gcattcactg tccatgtcac acccttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
40 aacattcacg aggtgatgga aatcaaattc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccatggc 780
cgtggagatc tgggggcgct caagaagcag aaggatcacc acaacctca tctaactctc 840
atgatgattc cccacacccg gctcgacaac ccgggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900
gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960
tacattgact tccgacagga tctgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020
45 gccaaacttct gctcaggccc ttgccatac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
gtgctgggac tgtacaacac tctgaacct tatgttggga ggaccccaa agtggagcag 1140
caggacctgg agccctgac catcctgtac tctgttggga ggaccccaa agtggagcag 1200
ctctccaaca tgggtggtgaa gtcttgtaaa tgtagctga 1239

```

```

50 <210> 49
    <211> 1704
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

55 <300>
    <302> TGFbetaR2
    <310> XM003094

```

```

60 <400> 49
atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca togtcctgtg gacgcgtatc 60
gccagcacga tcccaccgca cgcttcagaag tcggttaata acgacatgat agtcactgac 120

```

aacaacggtg cagtcaagtt tccacaactg tgtaaatfff gtgatgtgag attttccacc 180  
 tgtgacaacc agaaatcctg catgagcaac tgcagcatca cctccatctg tgagaagcca 240  
 caggaagtct gtgtggctgt atggagaaag aatgacgaga acataacact agagacagtt 300  
 5 tgccatgacc ccaagctccc ctaccatgac tttattctgg aagatgctgc ttctccaaag 360  
 tgcattatga aggaaaaaaa aaagcctggt gagactttct tcatgtgttc ctgtagctct 420  
 gatgagtga atgacaacat catctttctca gaagaatata acaccagcaa tctgacttg 480  
 ttgctagtca tatttcaagt gacaggcatc agcctcctgc caccactggg agttgccata 540  
 tctgtcatca tcatcttcta ctgctaccgc gtttaaccggc agcagaagct gagttcaacc 600  
 10 tgggaaaccg gcaagacgag gaagctcatg gagttcagcg agcactgtgc catcatcctg 660  
 gaagatgacc gctctgacat cagctccacg tgtgccaaaca acatcaacca caacacagag 720  
 ctgctgcccc ttgagctgga caccctggtg gggaaagggtc gctttgctga ggtctataag 780  
 gccaaagtga agcagaacac ttcagagcag tttgagacag tggcagtcga gatctttccc 840  
 tatgaggatg atgcctcttg gaagacagag aaggacatct tctcagacat caatctgaag 900  
 catgagaaca tactccagtt cctgacggct gaggagcgga agacggagtt ggggaaacaa 960  
 15 tactggctga tcaccgcctt ccacgccaag ggcaacctac aggagtacct gacgcggcat 1020  
 gtcacacagct gggaggacct gcgcaagctg ggcagctccc tcgcccgggg gattgctcac 1080  
 ctccacagtg atcacactcc atgtgggagg cccaagatgc ccacgtgca cagggacctc 1140  
 aagagctcca atatctctgt gaagaacgac ctaacctgct gcctgtgtga ctttgggctt 1200  
 20 tccctgcgtc tggacctac tctgtctgtg gatgacctgg ctaacagtgg gcagggtggga 1260  
 actgcaagat acatggctcc agaagtccca gaatccagga tgaatttggga gaatgttgag 1320  
 tcttcaagc agaccgatgt ctactccatg gctctggtgc tctgggaaat gacatctcgc 1380  
 tgtaatgcag tgggagaagt aaaagattat gagcctccat ttggttccaa ggtgcgggag 1440  
 caccctgtg tcgaaagcat gaaggacaac gtgttgagag atcgagggcg accagaaatt 1500  
 25 cccagcttct ggctcaacca ccagggcatc cagatggtgt gtgagacgtt gactgagtgc 1560  
 tgggaccacg acccagaggc ccgtctcaca gccagtggtg tggcagaacg cttcagtgag 1620  
 ctggagcatc tggacaggct ctggggagg agctgctcgg aggagaagat tctgaagac 1680  
 ggctccctaa acactaccaa atag 1704

30 <210> 50  
 <211> 609  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

35 <300>  
 <302> TGFbeta3  
 <310> XM001924

40 <400> 50  
 atgtctcatt acaccattat tgagaatatt tgtcctaaag atgaatctgt gaaattctac 60  
 agtcccaaga gactgcactt tcctatcccc caagctgaca tggataagaa gcgattcagc 120  
 tttgtcttca agcctgtctt caacacctca ctgctctttc tacagtgtga gctgacgctg 180  
 tgtacgaaga tggagaagca cccccagaag ttgcctaagt gtgtgcctcc tgacgaagcc 240  
 45 tgcaacctgc tggacgcctc gataatctgg gccatgatgc agaataagaa gacgttcaact 300  
 aagccccttg ctgtgatcca ccatgaagca gaatctaaag aaaaagggtc aagcatgaag 360  
 gaacaaaate caatttctcc accaattttc catgggtctg acacctaac cgtgatgggc 420  
 attgcgtttg cagcctttgt gatcggagca ctctgacgg gggccttggt gtacatctat 480  
 tctcacacag gggagacagc aggaaggcag caagtcccca cctccccgcc agcctcggaa 540  
 50 aacagcagtg ctgcccacag catcggcagc acgcagagca cgccttgctc cagcagcagc 600  
 acggcctag 609

55 <210> 51  
 <211> 3633  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

60 <300>  
 <302> EGFR  
 <310> X00588

<400> 51



<210> 52  
<211> 3768  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>

<302> EPRB2

<310> NM004448

10

<400> 52

atgagatctg cggctctgtg ccgtctgggg atcctctctg cctctctgac ccctctgacg 60  
gagagacacc aagtgtgtac cggcaccagc atgaaagctgc cggcaccagc atgaaagctgc 120  
accaccctgg acaatgtctc ccaacctctc cagggtctgc agtgtgtgtc agtgtgtgtc 180  
gaactcaact acctgtccac caatgtccag ctgtctctcc tgcaggatat ccaggagtgt 240  
cagggtctac tgcataccaa gttagagcagg tcccaactga gaggtctcgg 300  
atgtgtcagg gcaaccagct ctttagaggc acctatggcc tggccgttgt agacaatbga 360  
gaccctcaga acctgtcaca ccctgtcaca ggggtctccc caggagtgct tgaatccagc 420  
cagctctaga gctctcagaa gatcttagaa gaaacctcag ccagctccag 480  
ctctgtcacc aggaacacgat ttgttagaag gacatctccc acaagaacaa ccagctgtct 540  
ctcacactga tagaacacaa ccgtctctcc cctgtctccc gactgtcaga gactgtctct 600  
ggctcccgct gctgtgtaga gacttctaga caaggtgtcc atgtctcaga actgtctcga 660  
gtcgtccgct gtcagcgtcc caagcaccctc gactgtcaga cctgtcccca cctcacaacc 720  
agtgagctca gtcagctgca ctgtcaccct acacacacaga gctgtgtgac tgcctgtctc 780  
tcaatgtccca atcccgaggc cggctataca ttctggcgcc gctgtgtgac tgcctgtctc 900  
tacaactacc tttctacagg cgttgagatc tgcaccctcg tctgtccccc gcaacaacca 960  
gaggtgtacg caggaggtgg aacaacagcg tgtgtgtgac gtcaggttat cttgtgtgac 1020  
gttgtgtcat gttgtgtcat gtagcacttg ctagaggtga ggtgtgttat cagtgtccat 1080  
atccaggagt ttgtctgtct caagaagtcc ttgtggagcc tggcatctct gccggagagc 1140  
tttgtatggg aacccagctc caacagctcc aaggtatcac atgtgtacac aggtatctga 1200  
gactcagcgt tcttcagaa cctgcagaat atccgggtga gaaatctcga caatgtgcgc 1260  
taactcgtga cctgtcaga gctgtgtgac ggtctgtcga ggtctgtcga atctgtcga 1320  
gactcgtgac cctgtcga gctgtgtgac ggtctgtcga ggtctgtcga atctgtcga 1380  
ctgtgtcaga gactgtcga gactgtcga gactgtcga gactgtcga gactgtcga 1440  
cctgtgtcga gactgtcga gactgtcga gactgtcga gactgtcga gactgtcga 1500  
gagtgagagt gttgtgtgag ggtgtgtgag ggtgtgtgag ggtgtgtgag ggtgtgtgag 1560  
tgggtgtgag ggtgtgtgag ggtgtgtgag ggtgtgtgag ggtgtgtgag ggtgtgtgag 1620  
tgggtgtgag ggtgtgtgag ggtgtgtgag ggtgtgtgag ggtgtgtgag ggtgtgtgag 1680  
tgggtgtgag ggtgtgtgag ggtgtgtgag ggtgtgtgag ggtgtgtgag ggtgtgtgag 1740  
gctgtgtgag gctgtgtgag gctgtgtgag gctgtgtgag gctgtgtgag gctgtgtgag 1800  
ccagctgtgag ccagctgtgag ccagctgtgag ccagctgtgag ccagctgtgag ccagctgtgag 1860  
gggtgtgag gggtgtgag gggtgtgag gggtgtgag gggtgtgag gggtgtgag 1920  
gggtgtgag gggtgtgag gggtgtgag gggtgtgag gggtgtgag gggtgtgag 1980  
atctgtctct tctgtctctc tctgtctctc tctgtctctc tctgtctctc tctgtctctc 2040  
aagtatccga agtatccaga cttgagagctg cttgagagctg cttgagagctg cttgagagctg 2100  
aacaccatag gtagagctag caagctagcg cagatctgag tccctgaaaga gacagagctg 2160  
aggaaagctg agtgtgtctg atctgtctg atctgtctg atctgtctg atctgtctg 2220  
cctgtatggg agaatgtgaa atctccagtg gctatcaagg tgttgaaggg aacaacatcc 2280  
cccaagctcc acbaagaaat cttagagcga gcaatacgtg tggctctccc gggtctccc 2340  
tatgtctccc gctgtctggt cactctgtgg acatctcaga tggcagctgtg tggcagctgtg 2400  
gactgtctct agaccagctc tggcagctc tggcagctc tggcagctc tggcagctc tggcagctc 2460  
gactgtctga actgtgtgat agtagtctccaa ccaatgttcaaa ggaatgttgcgg 2520  
ctctgttaca attacagact tctgtgtctg tctgtgtctg tctgtgtctg tctgtgtctg 2580  
gggtgtcaga ggtgtcaga ggtgtcaga ggtgtcaga ggtgtcaga ggtgtcaga 2640  
tctgtcaga ggtgtcaga ggtgtcaga ggtgtcaga ggtgtcaga ggtgtcaga 2700  
caacagagtg atgtgtggag tctgtgtggag tctgtgtggag tctgtgtggag tctgtgtggag 2760  
aaacctcaga atgtgtggag agtccctgaa tggctgtgaa tggctgtgaa tggctgtgaa 2820  
atgtgtggag atgtgtggag atgtgtggag atgtgtggag atgtgtggag atgtgtggag 2880  
atgtgtggag atgtgtggag atgtgtggag atgtgtggag atgtgtggag atgtgtggag 2940  
aggtgtggag atgtgtggag atgtgtggag atgtgtggag atgtgtggag atgtgtggag 3000  
aggtgtggag atgtgtggag atgtgtggag atgtgtggag atgtgtggag atgtgtggag 3060



<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5 <300>  
<302> ERBB4  
<310> XM002260

<400> 54  
10 atgatgtacc tgggaagaaag acgactcgtt catcggggatt tggcagcccg taatgtctta 60  
gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gattttgggc tagccagact cttggaagga 120  
gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaattgat ggctctggag 180  
tgtatacatt acaggaattt caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240  
tgggaactga tgacctttgg aggaaaaccc cagcctccca tctgcactat tgacgtttac 360  
15 atggtcatgg tcaaatgttg gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taaggaaactg 420  
gctgctgagt tttcaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagttat tcagggtgat 480  
gatcgtatga agcttcccag tccaaatgac agcaagttct ttcagaatct cttggatgaa 540  
gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gagtacttgg tccctcaggc tttcaacatc 600  
ccacctccca ctataacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660  
20 agccctccctc ctgcctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720  
tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780  
gctcctgtgg cacagggtgc tactgctgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840  
ctacgcaagc cagtggcacc ccatgtccaa gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900  
gaccccaaccg tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaaggttac 960  
25 atgactccta tgcgagacaa acccaaacaa gaatacctga atccagtga ggagaaccct 1020  
tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataatcccga atatcacaat 1080  
gcatccaatg gtccacccaa ggccgaggat gagtatgtga atgagccact gtacctcaac 1140  
acctttgcca acaccttggg aaaagctgag tactgaaga acaacatact gtcaatgcca 1200  
gagaaggcca agaaagcgtt tgacaaccct gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260  
30 agcacccttc agcaccocaga ctacctgcag gagtacagca caaaatattt ttataaacag 1320  
aatgggcgga tccggcctat tgtggcagag aatcctgaat acctctctga gttctccctg 1380  
aagccaggca ctgtgctgcc gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgttaa 1437

35 <210> 55  
<211> 627  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

40 <300>  
<302> FGF10  
<310> NM004465

<400> 55  
45 atgtggaaat ggatactgac acatttgtgc tcagcctttc cccacctgcc cggctgctgc 60  
tgctgctgct ttttggttgc gttcttggtg tcttcggtcc ctgtcactg ccaagccctt 120  
ggtcaggaca tgggtgtcacc agaggccacc aactcttctt cctcctcctt ctcctctcct 180  
tccagcgcgg gaaggcatgt gctgagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240  
aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300  
50 accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcggagtt 360  
gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420  
tatggctcaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaaatga 480  
tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540  
aatggaaaag gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaaacac ctctgctcac 600  
55 tttcttccaa tgggtgtaca ctcatag 627

60 <210> 56  
<211> 679  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens



<300>  
<302> FGF11  
<310> XM008660

5 <400> 56  
aatggcgggcg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgcg agccccggggg 60  
cagccgggcg gtgtcgggcg agcggcgcgt gtgtccccgc ggcaccaagt ccctttgcca 120  
gaagcagctc ctcatcctgc tgtccaaggt gcgactgtgc ggggggcggc ccgcgcggcc 180  
ggaccgcggc ccggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240  
10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300  
cttcacccac ttcaacctga tcctgtgtgg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360  
gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgctc tacagtccgc cgcatttcac 420  
agctgagtggt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480  
tctctaccgc cagcgtcgtt ctggccgggc ctggtacctc ggccctggaca aggaggggca 540  
15 ggatcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gccactttc tgcccaagct 600  
cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc totccacagt gtccccgagg cctccccctc 660  
cagtcacctc gccacctga 679

20 <210> 57  
<211> 732  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

25 <300>  
<302> FGF12  
<310> NM021032

30 <400> 57  
atggctgccc cgatagccag ctcccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60  
agcgaccgag tgctcgccctc caagcgccgc tccagcccca gcaaagacgg gcgctccctg 120  
tgcgagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180  
ccggtgagggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggt attcagccag 240  
cagggtatact tcttcagat gcacccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300  
35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360  
gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatggt 420  
ttcactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480  
tccacactgt accgccagca agaatcaggc cgagcttggg ttctgggact caataaagaa 540  
ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600  
40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660  
gggcgttcaa ggaaaagttc tggaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720  
gattcaacat ag 732

45 <210> 58  
<211> 738  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

50 <300>  
<302> FGF13  
<310> XM010269

55 <400> 58  
atggcgggcg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60  
aaatccaacg cctgcaagtg tgctcagcagc ccagcaaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120  
aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcggct ccaagaagag gcgcagaaga 180  
agaccagagc ctacagcttaa gggatatagt accaagctat acagccgaca aggctaccac 240  
ttgcagctgc aggcggatgg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300  
60 ctgtttaacc tcactccctgt gggctctgca gtgggtggcta tccaaggagt tcaaaaccaag 360  
ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420  
tgcaaatcca aagaatcagt gtttgaaaat tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

ggtcagcagc agtcagagc aggtgtgtat ctgggtctga acaaggaag agagatcatg 540  
 aaagcaaac atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcat ttctgacctaa accactgaaa 600  
 gtggccatgt acaaggagcc atcactggcac gatctcacgg agtctcccg atctggaaagc 660  
 gggaacccaa caagagcag aagtgtctct ggctgtctga acggaaggcaa atccatgagc 720  
 caaatgaat caacgtag 738

5

&lt;210&gt; 59

&lt;211&gt; 624

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

10

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; FGF16

&lt;310&gt; NM003868

15

&lt;400&gt; 59

atgcagaggt tggggggcgt ctctgcctcc ttggaactgg atctacaagg attctcctcg 60  
 tctctgggga acgtgacctt agctgaatcc cgaagtctcc tgaacgagcgt cctgggcaaa 120  
 atcgaaggga agctggcagcgt tggctcacaac aacgaactccg cccaccctgaa ggggaatcccg 180  
 cggcgccgcc agctctaatg ccgcaaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcaag 240  
 gtgcacggga ccggccaaga ccaacggccg ttccggaatcc tggagtttat cagccttgct 300  
 gtggggctga tcaagcatccg ggaggtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360  
 ggaagaacct atgggtcgaa gaaatcaca cgtgaaatgtg ttctccggga acaagtttgaa 420  
 gaaactgtgt acaaaccta tgcctcaac ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480  
 tatcagtggt ccctgaaaca agatggctca ccggggagg gatcacaggac taaacgacac 540  
 cagaatctca ctcactttt acccaggcct gtagatcctt ctaagtggcc ctccatgtcc 600  
 agagacctct ttcaactatag gtaa 624

25

20

30

&lt;210&gt; 60

&lt;211&gt; 651

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

35

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; FGF17

&lt;310&gt; XM005316

40

&lt;400&gt; 60

atgggagcgt ccgcctgct gcccaacctc actctgtgct tacaagctgct gattctctgc 60  
 tgtcaaacctc agggggagaa tcaacctgct cctaatttta accagtacgt gagggacag 120  
 ggcgcctga cgaaccagct gaggcagcgg cagatatccgg agtaccacat ctacagcagg 180  
 aacacgttga agcacgttgc gttcacccgg gttcgcactc ccgcacacgc cgaaggacggc 240  
 acaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300  
 ggggtctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaaagccc 360  
 agcgggaaga gcaaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaaaca ctatacggcc 420  
 ttccagaacg ccggcaacga gggtgtgttc atggccttca cgcggcaggg gcgggccccc 480  
 caggtctccc gcagccggca gaaccagcgc gagggcccat tcatcaagcg cctctaccaa 540  
 ggccagctgc cctccccaa ccaagccgag aagcagaaagc agtctcgagtt tgtgggctcc 600  
 gcccccaccc gccggaacca gccgaacagg cggccccagc cctcaagta g 651

50

45

55

&lt;210&gt; 61

&lt;211&gt; 624

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

60

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; FGF18

&lt;310&gt; AF075292

<400> 61  
 atgtattcag cgcctccgcg ctgcatctgc ctgtgtttac attcctctgt gctgtgcttc 60  
 caggtaacagg tgcgtgtrtg cgaaggagaac gtagaacttc gcatccagct ggaagaacagg 120  
 aacggggctc ggagcagatgt gagcccgtaag cagcctgcgcgc tgtaccagct ctacacagccgg 180  
 aacagtggtg aacacatcca ggtccttggg ccagggatca gtgcgccggcg cgaagatggg 240  
 gacaagtatg ccagctcctc agtggagaca gacaccttcg gtagtccaagt ccggatccaag 300  
 ggcaaggaga cggatctca cctgtgcata aacggcaaa gcaagctcgt gggggaagccc 360  
 gatggacaac gcaaggatgt tgtgttcatc gagaaggttc tggagaacaa ctacacggcc 420  
 ctgattgtcgg ctaagtactc cgtgtgtac gtaggttca ccaagaaagg gtcggccggcg 480  
 aagggcccca agaccgggga gaaccagcag gacgtgcatc tcatgaaagg ctacccccaag 540  
 ggcaagccgg agcttcagaa gacctcaag gacctcaag tgaaccaagg gtcgccgtcgg 600  
 624

5

10

15

<210> 62  
 <211> 651  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20

<300>  
 <302> FGF19  
 <310> AF110400

<400> 62  
 atgcggagcg gttgtgtgtt gttccacagta ttgatccctg ccgacctctg cggacctcgt 60  
 gccgggcgcc cctcgcctt ctgcgcacct gttacacacctc ggccccccac ggctctccacg 120  
 cccatccgcc tgcggcaact gttacacacctc ggccccccac ggctctccacg ctgcttccctg 180  
 cgcatccgct ccgacggcgt cgtgagatgc gtcggggggc agagcgcgcga cagttttgcg 240  
 gtagatcaag cagtgcctct ccggaatgcag gcatccaagg gctgtccaag cgtgcccgtac 300  
 ctctccatgg gcgcgcagcg caagatgcag gggcttgctc agtactcggga ggaagactgt 360  
 gcttcgaggg agggatcccg taccatgtgt accgatccga gaagcacccg 420  
 ctcggctc atttccctgc catgctgcgc atgttcccaag agggacttct 480  
 ccactctc atttccctgc catgctgcgc atgttcccaag agggacttct 540  
 ggccacttgg aatctgacat gttcctctcgg cccctggagga ccgacagcat ggaaccattt 600  
 651

35

30

25

<210> 63  
 <211> 468  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

40

<400> 63  
 atggcgtgaag gggaatcac cacttcaca gccctgacg agcatttca agaatttca tctgcccga 60  
 gggaattaca agaagcccaa actcctcac tgtagcaacg gggtgcactt cctgaaggatc 120  
 gttccgatag gcaagctgga tgggacaagg gacaggaagc accagcaaat tcagctgcag 180  
 ctccagctgg aaagcgtggg ggaaggtgtat ataagaagta ccgagactgg ccagtacttg 240  
 gcatctggaca ccgacgggct ttatacggc tcacagacac caaatggaga atgttctgtc 300  
 ctggaagggc tggagggaga ccatcacaa accatatat ccaagaaagca tgcaggaagag 360  
 aattgttttg ttggcctcaa gaagaaatgg agcttgcaaac gcggtccctg gactccactat 420  
 468

50

45

<210> 64  
 <211> 636  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

55

<300>  
 <302> FGF20  
 <310> NM019851

60

60	<210> 67 <211> 621 <212> DNA <213> Homo sapiens
55	tcgcgccact ctggcgctgg gagaaacggcc gacaaacacta acgggtctggc actctacaccc gttgactgca cgctggcgcc gacagcaltcc tgagagatccg ctcctgtaca gtaaccactg 480 513
50	atgcgcgcgc gcgggaaccc cgagcgctgc ggcggtggac ggcactcttc ctcaactcac ttcttccctg gctgtgatcc cgcgcgccgc ggcggtgacg ggcggtgacg ggcggtgacg 60
45	<400> 66 <300> <302> FGF22 <310> XM009271
40	<210> 66 <211> 513 <212> DNA <213> Homo sapiens
35	cagggcggaa gccccagcta cgcttccctga tgtaggctcc ccccccggcc accagggctg agggaaacaa tgacacttgc ggcctccgcg tccttgcctc accagcttgc tgagcttgc ggcggtggac tgtaggctcc tgagcttgc ggcggtggac tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc tgtaggctcc

<300>  
<302> FGF4  
<310> NM002007

5

<400> 67  
atgtcggggc ccgggacggc cgcggtagcg ctgctcccgg cggtcctgct ggccttgctg 60  
gcgccctggg cgggcccagg gggcgccgcc gcacccactg caccacaacgg cacgctggag 120  
gccgagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgccgggtg 180  
10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcatc 240  
aagcggctgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcatcggct tccacctcca ggcgctcccc 300  
gacggccgca tcggcggcgc gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360  
gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc gggtcttcgt ggccatgagc 420  
agcaagggca agctctatgg ctgcgccctt ttcaccgatg agtgcacgtt caaggagatt 480  
15 ctcccttccca acaactacaa cgcctacgag tcctacaagt accccggcat gttcatcgcc 540  
ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtgt cgcccaccat gaaggtcacc 600  
cacttctctc ccaggctgtg a 621

20

<210> 68  
<211> 597  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

25

<300>  
<302> FGF6  
<310> NM020996

<400> 68  
30 atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctaggcatc 60  
ctagtgggca tgggtggtgcc ctgcctgca ggcacccgtg ccaacaacac gctgctggac 120  
tcgaggggct ggggcacccct gctgtccagg tctcgcgcg ggctagctgg agagattgcc 180  
ggggtgaact gggaaagtgg ctatcttggtg gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240  
aacgtgggca tcggcttttca cctccagggtg ctccccgacg gccggatcag cgggaccac 300  
35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tcactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360  
tttggagtga gaagtgcctt cttcgttgcc atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420  
cccagcttcc aagaagaatg caagttcaga gaaaccctcc tgcccaacaa ttacaatgcc 480  
tacgagtcag acttgtacca agggacctac attgccttga gcaaatacgg acgggtaaag 540  
40 cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

<210> 69  
<211> 150  
<212> DNA  
45 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> FGF7  
<310> XM007559

50

<400> 69  
atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60  
aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120  
tggaagcctt tgtgcaaaat atacatataa 150

55

<210> 70  
<211> 628  
<212> DNA  
60 <213> Homo sapiens

<300>

5	400 > 70	gatygtccctc	ttaggttgaa	ttgggaacta	tttcggtgtg	caggatctgg	taccgttttg	60
		gaatgtgccc	gttgtgccc	tggaacagcc	ggtttgtta	agtgaaccca	tggttcagtc	120
10	30	tcatactccag	ggaaaccagg	aagacccaag	cagatctggc	attcctggaa	ttatcagtat	240
		ttctcaggcgg	aggcagctat	actgcaggac	tgatattcac	ttagaatatc	ttcccaatgg	240
15	30	gaaagggggag	ctgtattggat	cagaaaaact	aaaccagag	tggttatcca	gagaaacagt	420
		gcacagaaac	tggtataata	cgtaactcat	aaaccatata	aagcaacgtg	acacctggag	480
20	30	gtataaggat	attctaagcc	aaagttga				600
		gacacagaaa	ttcacacatt	ttttaccta	gaccccgaga	gaaaggacta	ggactaaag	600
25	30	<302> FGFR1	<310> NM000604					
		<300>						
30	40	<210> 71						
		<211> 2469						
35	40	<212> DNA						
		<213> Homo sapiens						
40	40							
45	40							
50	40							
55	40							
60	40							

2160 agcatgtgac aggaaggtgca aggaaggtgca agcatgtgac aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca  
 2220 agcatgtgac aggaaggtgca aggaaggtgca agcatgtgac aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca  
 2280 agcatgtgac aggaaggtgca aggaaggtgca agcatgtgac aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca  
 2340 agcatgtgac aggaaggtgca aggaaggtgca agcatgtgac aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca  
 2400 agcatgtgac aggaaggtgca aggaaggtgca agcatgtgac aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca  
 2460 agcatgtgac aggaaggtgca aggaaggtgca agcatgtgac aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca  
 2469 agcatgtgac aggaaggtgca aggaaggtgca agcatgtgac aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca aggaaggtgca

10

<210> 72  
 <211> 2409  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <300>  
 <302> FGFR4  
 <310> XM003910  
 <400> 72

15

30

40

45

50

55

60

atgaggtgac cctctgagga agtggaggtc ctgctgaggt ctgctgaggt ctgctgaggt ctgctgaggt ctgctgaggt ctgctgaggt ctgctgaggt  
 60 gtcttcaagcc aggaacccccc ggcattgggga tccagctcct tcccccctcgg gtcctgggggtg 2400  
 ctgaggtcctgga gaaaggttccct gctggccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 2340  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 2280  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 2220  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 2160  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 2100  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 2040  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 1980  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 1920  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 1860  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 1800  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 1740  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 1680  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 1620  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 1560  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 1500  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 1440  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 1380  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 1320  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 1260  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 1200  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 1140  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 1080  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 1020  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 960  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 900  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 840  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 780  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 720  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 660  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 600  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 540  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 480  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 420  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 360  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 300  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 240  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 180  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 120  
 ctgaggtcctgga agtgcctgga cgcagccccc tccagtgaggt accctcgaaatc cagcgaattct 60

5	<210> 73	<211> 1695	<212> DNA	<213> Homo sapiens	<300>	<302> MT2MMP	<310> D86331	<400> 73	atgaagcgctc cgcgcgtggt ggtgcagagc cagtcctggg tacagtgtaa agccaactg 60	cgcgcgctgc ggaagcgctc ccatctgacc 120	tttagctacc agaacctacac ggcgtgtgac actcagattgga ggcgtgtgac 180	aggcctctcc ggcgtgtgga ggcgtgtgga ggcgtgtgga ggcgtgtgga 240	gacatccggc tgcggcgagc gaagagagcc gacatctatgga ggcgtgtgga 300	caagcgagca gctcgcgcgtt tgaatggagcc ggtgtgcttc tggccccaagc ctatctcccc 360	ggcccgagc tagcgcgagg caccctatctt gacgcctggag agccctggagc ctctccagac 420	ggcccgagc tagcgcgagg caccctatctt gacgcctggag agccctggagc ctctccagac 480	actgaacctg actgaacctg actgaacctg actgaacctg actgaacctg 540	gggcttgagg gttgaacaac tcaagctggc cgaagctggc cgaagctggc 600	ccagacggtc agccaagcc taccagctct ctcgccactg tgaagccagc 660	cgccctgacc accgctgacc accgctgacc accgctgacc accgctgacc 720	cgccctgacc accgctgacc accgctgacc accgctgacc accgctgacc 780	ggccccaagc tctcgagagg ggaactttgac aacgttgagc tgcctccggg ggcgtgtgga 840	ggtgtcaagg ggcgtgtgga ggcgtgtgga ggcgtgtgga ggcgtgtgga 900	atgcacctcg ggcgtgtgga ggcgtgtgga ggcgtgtgga ggcgtgtgga 960	caagacggtc gtttctgtct ttccaaggtt ggcgtgtgga ggcgtgtgga 1020	ctgtagcccg gctacccaac ggcgtgtgga ggcgtgtgga ggcgtgtgga 1080	atgacaagc ccatctgtg ggaagccaac tcttctcca agaggaaggt 1140	taactgtgag tcaacagagg gacccaagctt ggtacaacct ggcctatcag 1200	gtctgtgagc gtatccctga ctcctctcaa tgagcactga cgaagctgga 1260	acctactct accaagggcac caatctgga aaatctgaca atgagcgctt ggcgtgtgga 1320	cccggtctac ccgaagctcc tctgagtggt cccaagggagc cgttgagagc 1380	ggcccccgat ggcccccgat ggcccccgat ggcccccgat ggcccccgat 1440	ggggcgagca ggcgcagagg cgaactttgg ggcgcagagg ggcgcagagg 1500	aaacaagaca gggcgagagg aggttgagag aggttgagag aggttgagag 1560	gtgtgtgagc gttgtgtggt acgtgtggt cctgtgggct caccctacgg 1620	ctggttgagc tgcagcgcaa ggttgcgcaa tttaactgcaa ggcgtctcgctg 1695	40	<210> 74	<211> 1824	<212> DNA	<213> Homo sapiens	<300>	<302> MT3MMP	<310> D85511	<400> 74	atgatcttac tcaacttcag cactggagaa cgtgtggaat tccgtgcatca tccgggggtg 60	ttttctctgc aaaccttgc tctgatttta tctgctacag tccgtcggaac ggaagcgagat 120	ttcaatgttg aggttttgtt accaaaagta ggcctaacct caccgactga ccccgagatg 180	tcagtgtctg gctcttgaca gaccatgtag agtggaacaga aacacaatat acctggatatga 240	ggcatctaac tgaacagaaa agtggaacaga agtggaacaga aagaggttagc atatatcgctc 300	tgccgttgag ctcgaacagac aagaggttagc aagaggttagc aagaggttagc aagaggttagc 360	gcatctgagc gacgtgataa gacgtgataa gacgtgataa gacgtgataa gacgtgataa 420	ccaagaatag gacgtgataa gacgtgataa gacgtgataa gacgtgataa gacgtgataa 480	aatgttgagc ctcgaacatc ctcgaacatc ctcgaacatc ctcgaacatc ctcgaacatc 540	gatgttgagc tcaacttatc tcaacttatc tcaacttatc tcaacttatc tcaacttatc 600	gagagggagc gatgttgagc gatgttgagc gatgttgagc gatgttgagc 660	ggagagggag gatgttgagc gatgttgagc gatgttgagc gatgttgagc 660	55	50	60
---	----------	------------	-----------	--------------------	-------	--------------	--------------	----------	----------------------------------------------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------	----	----------	------------	-----------	--------------------	-------	--------------	--------------	----------	-----------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------	----	----	----



[illegible]

caḡgaṇṇa caḡgaṇṇa

1818

5. <210> 76  
<211> 1938  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10  
<300>  
<302> MTSMP  
<310> AB021227

<400> 76

[illegible]

50

<210> 77  
<211> 1689  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55  
<300>  
<302> MT6MMP  
<310> AJ27137

<400> 77

[illegible]